

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE TAGESRHYTHMIK  
DER IMMUNGLOBULINE IM SERUM UND IM  
PAROTISSPEICHEL BEI GESUNDEN  
PROBANDEN UND MÄNNLICHEN  
PSORIATIKERN

von

Luis Felipe del Castillo Carrillo

aus

Mixquiahuala, Hidalgo / México







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41546215\\_0047](https://archive.org/details/IA41546215_0047)

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. O. P. Hornstein

---

**UNTERSUCHUNG ÜBER DIE TAGESRHYTHMIK  
DER IMMUNGLOBULINE IM SERUM UND IM  
PAROTISSPEICHEL BEI GESUNDEN  
PROBANDEN UND MÄNNLICHEN  
PSORIATIKERN**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

**Luis Felipe del Castillo Carrillo**

aus

**Mixquiahuala, Hidalgo / México**

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät  
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. O.P. Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.1981

Diese Arbeit wurde durch ein großzügiges  
Stipendium der Universidad Nacional Autonoma  
de Mexico ermöglicht. Für die Überlassung  
dieses Stipendiums spreche ich meinen  
tiefempfundenen Dank aus.

Luis Felipe Del Castillo Carrillo



## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
  - 1.1. Allgemeine Aspekte
  - 1.2. Klassifikation biorhythmischer Vorgänge
  - 1.3. Beispiele zur Biorhythmik des Menschen
  - 1.4. Beispiele zum Biorhythmus im Blut
  - 1.5. Speichel
    - 1.5.1. Biorhythmus und Speichel
  - 1.6. Immunglobuline
    - 1.6.1. Struktur
    - 1.6.2. Biosynthese der Immunglobuline
    - 1.6.3. Biologische Eigenschaften der Immunglobuline
  - 1.7. Psoriasis und Speichelfunktion
2. Problemstellung
3. Material und Methodik
  - 3.1. Patienten und Methodik
  - 3.2. Vergleichspersonen
  - 3.3. Methodik
  - 3.4. Material
  - 3.5. Methoden-Diskussion
    - 3.5.1. Parotisspeichel
    - 3.5.2. Methoden zur Speichelgewinnung
    - 3.5.3. Standardisierung der Methode
    - 3.5.4. Die Bestimmung der Immunglobuline im Speichel und im Serum
4. Ergebnisse
  - 4.1. Gesamtmittelwerte und Standardabweichung

- 4.1.1. Immunglobuline im Serum
- 4.1.2. Immunglobulinsekretion im Speichel
- 4.1.3. Speichelflußrate
- 4.2. Rhythmische Veränderungen
  - 4.2.1. Immunglobuline im Serum
  - 4.2.2. Immunglobulinsekretion im Speichel
  - 4.2.3. Speichelflußrate
- 4.3. Vergleich der männlichen Patienten mit Psoriasis mit den männlichen Kontrollpersonen
- 4.4. Scatter-Diagramm
  - 4.4.1. Korrelationskoeffizient vom Immunglobulinserum gegen Immunglobulinspeichel
  - 4.4.2. Korrelationskoeffizient von Immunglobulinkonzentration im Speichel gegen Speichelflußrate
- 5. Diskussion
  - 5.1. Rhythmische Veränderungen der Immunglobulinkonzentration
  - 5.2. Immunglobuline im Serum
  - 5.3. Immunglobuline im Speichel
  - 5.4. Speichelfluß
  - 5.5. Vergleich der männlichen Patienten mit Psoriasis mit den männlichen Kontrollpersonen
  - 5.6. Korrelation von Immunglobulinkonzentrationen im Serum und im Speichel sowie zwischen Speichelflußrate und Immunglobulinkonzentration im Speichel
- 6. Zusammenfassung
- 7. Literatur

## 1. EINLEITUNG

### 1.1. Allgemeine Aspekte

Alle Vorgänge im Universum sind zyklisch; Beweise dafür sind das Kreisen der Galaxien, die Existenz von Pulsaren, der 11-Jahres-Zyklus der Sonnenfleckenaktivität, die Eigenrotation der Sonne von ca. 25 Tagen Dauer, die Rotation der Planeten und ihrer Monde, das regelmäßige Erscheinen bestimmter Kometen, das periodische Auftreten von Meteoriten-Einschlägen und - auf einer anderen Skala - die Vibration von Molekülen und Atomen und die Bahn der Elektronen und ihrer Atomkerne. Zyklus und Rhythmus sind Grundregeln im Makro- und im Mikrokosmos und damit im gesamten Universum (147). Rhythmizität ist eine dominierende Eigenschaft allen Lebens auf der Erde. Man kann exogene und endogene Rhythmen unterscheiden, die meist voneinander unabhängig sind, jedoch in einem bestimmten Synchronisationsverhältnis zueinander stehen.

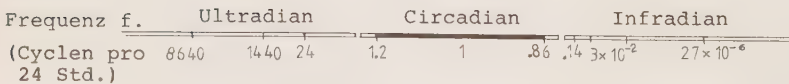
Der Tag/Nacht-Zyklus, hervorgerufen durch die Drehung der Erde innerhalb des elektromagnetischen Strahlenfeldes der Sonne (147) ist das beste Beispiel für einen Biorhythmus. Die Effekte dieser exogenen Stimulation auf alles Leben sind z.B. in Studien über die rhythmischen Bewegungen der Pflanzen (80,131), stimuliert durch Licht, das Wandern der Zugvögel (75), den circadianen Rhythmus der Mosquitos (113) und die Auswirkungen der geomagnetischen Kräfte, die es den Erdwürmern (*Lumbricus terrestris*) ermöglichen, einen circadianen Aktivitätsrhythmus einzuhalten (10), dokumentiert.

## 1.2. Klassifikation

Die Zeitabschnitte für das Studium der zyklischen Phänomene wurden den geophysischen Perioden entsprechend klassifiziert.

Tabelle 1:

| <u>Bezeichnung</u> | <u>Spektralbereich der<br/>Periodenlängen</u> |
|--------------------|-----------------------------------------------|
| Ultradian          | höhere Frequenz als Circadian                 |
| Circadian          | $24 \pm 4$ Stunden                            |
| Infradian          | niedrigere Frequenz als Circadian             |
| Circaseptan        | $7 \pm 3$ Tage                                |
| Circavigintan      | $21 \pm 3$ Tage                               |
| Circatrigintan     | $30 \pm 5$ Tage                               |
| Circannual         | $1 \text{ Jahr} \pm 2 \text{ Monate}$         |



(Schema nach 61)

## 1.3. Beispiele für den Biorhythmus des Menschen

Die chronobiologischen Veränderungen stellen einen wesentlichen Faktor des physiologischen Ablaufs der Körperreaktionen dar. Sie basieren auf einer tiefen periodischen Reorganisation der Ultrastruktur jeder Zelle, in Bezug auf die intrazelluläre Lage der Mitochondrien, des endoplasmatischen Retikulums, des Golgi-Apparates und des Lysosomensystems, sowie ebenfalls der mengenmäßigen Veränderung im Glykogen, der Sekretionsgranula und der Hormon- und Neurotransmittervesikeln. Diese periodische Reorgani-

sation spiegelt die Aktivitäts- und Ruheperioden der metabolischen Funktion der Zelle wider (104).

Das bekannteste Beispiel für den Biorhythmus des Menschen ist der monatliche Ovulationszyklus. Es ist bei einer großen Anzahl physiologischer Aktivitäten bewiesen, daß ein Rhythmus eingehalten wird, wie z.B. bei der periodischen Aktivität des Herzmuskels, des Pulsschlags, der Atemfrequenz, der Körper-, Mund- und Hauttemperatur, der Leber- und Nierentätigkeit, der Darmentleerung, bei den Hormonveränderungen, der Zelldichte, der Zellmitose und der Reaktion auf Drogen (30,54,60,64,78,104,107,122, 124,129,139,142,150).

Tabelle 2:

Beispiele für Tagesrhythmen verschiedener Funktionen beim Menschen  
(n. MENZEL 1962, CONROY und MILLS 1970)

| Funktion                   | Maximum         | Minimum             |
|----------------------------|-----------------|---------------------|
| a. Temperatur              |                 |                     |
| Körpertemperatur           | nachmittags     | nachts              |
| b. Blutkreislauf           |                 |                     |
| Pulsfrequenz               | mittags         | nachts              |
| Blutdruck                  | spätnachmittags | nach Mitternacht    |
| Schlagvolumen              | abends          | nachts              |
| Kapillarresistenz          | morgens         | um Mitternacht      |
| c. Atmung                  |                 |                     |
| Atmungs-frequenz           | nachmittags     | nachts              |
| d. Leber                   |                 |                     |
| Glykogengehalt             | nachts          | nachmittags         |
| Gallesekretion             | mittags         | nach Mitternacht    |
| e. Magen, Darm             |                 |                     |
| Magensaft, Säurewert       |                 | nachts              |
| f. Niere                   |                 |                     |
| Wasserausscheidung         | tags            | nachts              |
| Calcium                    | tags            | nachts              |
| K-Ionen                    | nachts          | morgens             |
| Kalium                     | tags            | nachts              |
| Natrium                    | tags            | nachts              |
| Phosphor                   | nachts          | tags                |
| g. Nervensystem            |                 |                     |
| Patellarsehnenreflex       | morgens         | abends              |
| Schmerzempfindlichkeit     | nachmittags     | nachts              |
| Reaktionszeit              | nachts          | nachmittags         |
| Multiplikationsgenauigkeit | vormittags      | nachts              |
| Zeitschätzung              | nachts: zu lang | nachmittags zu kurz |
| h. Blut                    |                 |                     |
| Rote Blutkörperchen        | tags            | nachts              |
| Eosinophile                | nachts          | mittags             |
| Thrombocyten               | nachts          | mittags             |
| Eisweiß                    | tags            | nachts              |
| i. Hormonsystem            |                 |                     |
| XCTH im Plasma             | morgens         | abends              |
| Gonadotropine              | morgens         | nachmittags         |
| 17-Hydroxycorticosteroide  |                 |                     |
| i. Plasma                  | nachts          | tags                |
| Adrenalin im Plasma        | tags            | nachts              |
| Insulin im Plasma          | morgens         | nachmittags         |
| Testosteron                | morgens         | nachts              |

Es ist evident, daß eine Veränderung oder Unterbrechung des Rhythmus dieser Vorgänge pathologische Störungen zur Folge haben kann bzw. muß.

#### 1.4. Biorhythmus und Blut

Die rhythmischen Veränderungen der Zelldichte im Blut und die Konzentration seiner Komponenten sind hinreichend bekannt. Rote Blutkörperchen, Lymphozyten, Eosinophile, Thrombozyten, Proteine und Blutplasmahormone wie das ACTH, Gonadotropine, 17-Hydroxysteroid, Adrenalin, Insulin und Testeron halten einen deutlich erkennbaren Rhythmus ein.

Der Circadian-Rhythmus bestimmt die Anzahl der Leukozyten (123) und Lymphozyten im peripheren Blut und möglicherweise auch die Fähigkeit der Lymphozyten T und B, auf eine Stimulierung mitogener Agentien zu reagieren (150) ( 72).

Die Gesamtproteine des Blutserums wie Albumin,  $\alpha$ 1-Globulin,  $\alpha$ 2-Globulin,  $\beta$ -Globulin und  $\gamma$ -Globulin halten den gleichen Immunglobulin-Rhythmus ein (36). Hinweise auf rhythmische Schwankungen der IgG-Konzentrationen im Blut liegen nur vereinzelt vor. REINBERG weist auf die Existenz eines Circadian-Rhythmus und eines Jahresrhythmus der Immunglobuline des Menschen hin (123).

Der Einfluß der äußeren Einwirkungen auf den Biorhythmus des menschlichen Organismus ist nicht ausschlaggebend. ASCHOFF ( 3 ) unterwarf eine Gruppe von Personen konstanten Lebensbedingungen und beobachtete, daß gewisse Hormone im Plasma, andere Substanzen im Urin und verschiedene andere physiologische Phänomene ihren Rhythmus beibehielten, unabhängig von exogener Stimulierung.

#### 1.5. Speichel

Der Speichel nimmt unter den Abwehrsystemen der Mundhöhle den ersten Rang ein, obwohl ein zweites System ebenfalls eine wichtige Rolle spielt, das aus der Sulcus-Gingivae-Flüssigkeit und Zellen, die über das Sulcus-Epithel die Mundhöhle erreichen, besteht.

Beide Systeme haben sowohl immunologische wie eine Reihe von nicht-immunologischen Komponenten. Der Speichel entfaltet seine Abwehrfunktion auf verschiedene Weise: mechanische Reinigung, in dem bakterielle Plaque-Ansammlungen weggespült werden; Abpufferung und Neutralisierung von Säuren, die in situ von Karies-erzeugenden Organismen gebildet werden oder direkt durch Nahrungsaufnahme stimuliert werden; Prävention der Adhärenz von Bakterien an Zähne und Schleimhautoberflächen-Membranen durch unlösliche Faktoren und direkte antibakterielle Aktivität, sowohl bakteriostatisch als auch bakterizid (96).

### Mechanische Reinigung

Die mechanische Reinigung spült Billionen von Bakterien in den Verdauungstrakt hinunter. Ist die Speichelflußrate spürbar vermindert, z.B. beim Sjögren-Syndrom, nach Bestrahlung, bei Tumoren, nach Exstirpation von Speicheldrüsen oder nach lang andauernder Anwendung von Medikamenten, die die Flußrate vermindern, zeigt sich schnell ein ausgedehnter Kariesbefall, der auch Zähne betrifft, die normalerweise nicht befallen werden, sowie an Zahnoberflächen, die normalerweise Karies-resistent sind (71,158). Die geringe Speichelflußrate und die Veränderung in der Zusammensetzung führen zu einem erniedrigten pH-Wert, einer verminderten Puffer-Kapazität (die Bikarbonat-Konzentration ist der Flußrate umgekehrt proportional) und einem Defizit der antibakteriellen Aktivität.

### Neutralisationssysteme

Zur Neutralisation der Säure, die durch bakterielle Plaques produziert wird oder aber direkt zur Nahrungsaufnahme stimuliert wird, tragen viele Komponenten des Speichels bei. Neben den üblichen Puffersystemen (Kohlensäure-Bikarbonat), Phosphat, Proteine) bilden noch Ammoniak und Harnstoff einen den pH-Wert anhebenden Faktor (77). Speichelleiweiße können schnell Glukose aus den Plaques lösen, die Bildung von Basen anregen und damit den pH-Wert in den Plaques erhöhen.

### Verhinderung der Adhärenz

Die Abhärenz von Bakterien an die Schleimhautmembranen der Mundhöhle und des Intestinaltraktes wird vor allem verhindert durch Antikörper, hier besonders durch das sekretorische IgA (53). Zusätzlich zu den Antikörpern können auch Makromoleküle des Speichels mit bestimmten Rezeptoren auf den Oberflächen von Bakterien reagieren, Agglutination oder Aggregation erzeugen und damit die Fähigkeit dieser Organismen, Membranproteine auf der Zahnoberfläche zu bilden, vermindern - kurz gesagt, sie beeinflussen deutlich die Abhärenz und Kolonisation der Bakterien (45,117).

### Antibakterielle Aktivität

Lysozym, Laktoferrin und Laktoperoxydase stellen ein wirksames antibakterielles System im Speichel dar (81).

Lysozym wurde in den Basalzellen von Drüsenausführungsgängen gefunden. Dieses Enzym ist eine Muramidase, welche die Bindungen zwischen N-Azetyl und Muraminsäure und N-Azetylglucosamin aufbrechen kann, wodurch die Zellwand vieler Gram-positiver Bakterien zerstört wird. Dies hat den Tod der Zelle zur Folge (96).

Lakttoferrin kommt in den Azinuszellen der Parotis und submaxillären Drüsen des Menschen vor (133). Da viele Bakterien Eisenionen zu ihrem Stoffwechsel brauchen, ist die Fähigkeit des Laktoferrin, die Aufnahme von Eisen in die Bakterien zu verhindern, ein wichtiger Abwehrmechanismus gegen Aerobier und fakultative Bakterien ("nutritional immunity") (155). Laktoferrin kann auch die antibakterielle Wirksamkeit von Lysozym erhöhen, indem es Eisen und Kupfer in eine Chelatbindung nimmt. Beide Metallionen vermindern die Wirksamkeit von Lysozym (105).

Die Laktoperoxydase des Speichels wurde in den Azinuszellen sowohl der Parotis als auch der submaxillären Drüsen gefunden (109) und konnte auch aus dem Sekret der Drüsen isoliert werden (138).

Der grundlegende Mechanismus der antibakteriellen Wirksamkeit des Laktoperoxydase-Systems scheint die Beeinflussung der Hexokinase und anderer glykolytischer Enzyme zu sein, welche auf einer oxydativen Veränderung der Sulfhydril-Gruppen beruht (125).

Die Fähigkeit des Wachstums viele Mikroorganismen zu unterdrücken, macht die Laktoperoxydase zu einem bedeutenden Faktor im Abwehrsystem der Mundhöhle (8).

#### Humorales System

Die Flüssigkeit aus dem Sulcusspeichel und den Zahnfleischtaschen stellt einen anderen Abwehrmechanismus der Mundhöhle dar. Wenn sich das Zahnfleisch in einem optimalen Gesundheitszustand befindet (oder wenn Zähne fehlen), kann man diese Flüssigkeit nicht finden. Bei Erkrankungen des Perodontiums nimmt die Menge der Zahnfleischtaschenflüssigkeit mit der Schwere der Erkrankung zu. Die Flüssigkeit kann zur oralen Abwehr über folgende Mechanismen beitragen: Serumantikörper (IgG, IgA, IgM) und Komplement-Faktoren, Phagozyten und antibakterielle Wirkstoffe, die aus den Phagozyten und mononukleären Zellen freigesetzt worden sind (96).

Tabelle 3: Speichelzusammensetzung beim gesunden Erwachsenen  
(qualitativ)

|                  |             |             |
|------------------|-------------|-------------|
| Kalium           | $K^{+}$     | Harnstoff   |
| Natrium          | $Na^{+}$    | Ammoniak    |
| Chlorid          | $Cl^{-}$    | Harnsäure   |
| Calcium          | $Ca^{++}$   | Glucose     |
| Magnesium        | $Mg^{++}$   | Lipide      |
| Hydrogencarbonat | $HCO_3^{-}$ | Cholesterin |
| Phosphat         | $HPO_4^{-}$ | Fettsäuren  |
|                  |             | Proteine    |

PROTEINE

Herkunft

aus Azinuszellen

unerklärlich

|                  |                          |
|------------------|--------------------------|
| Amylase          | Lysozym                  |
| Glykoproteine    | Phosphatase              |
| Histidin         | Esterasen                |
| Lactoperoxidase  | Kallikrein               |
| Prolin           | Milchsäure               |
| Tyrosin          | $\beta$ -Glucoronidase   |
| Basische Peptide | IgG                      |
|                  | IgA                      |
|                  | IgM                      |
|                  | IgD                      |
|                  | IgE (?)                  |
|                  | Sekretorische Komponente |

Veränderungen in der Zusammensetzung und dem Speichelfluß deuten sowohl auf Krankheiten hin, bei denen die Speicheldrüsen direkt betroffen sind, als auch auf Systemkrankheiten (Tab.4).

Tabelle 4: Störungen der Speicheldrüsen oder Systemkrankheit mit Nebeneffekt auf die Speicheldrüse

| <u>Krankheit</u>                   | <u>Wirkung</u>                                                                                                                                                              |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Akute virale Sialadenitis          | Speichel Amylase im Blut (4)                                                                                                                                                |
| Akute supparative Sialadenitis     | Antikörper im Speichel (102)                                                                                                                                                |
| Chronische rekurrende Sialadenitis | Na <sup>+</sup> ↑, Cl <sup>-</sup> ↑, Proteine ↑, (149,148)<br>HPO <sub>4</sub> ↓, Glucose ↓, IgG ↑, (121,99)<br>IgA ↑, IgM ↑, Albumin ↑, (21)<br>Transferrin ↑, Lysozym ↑, |
| Allergische Parotitis              | % Eosinophile ↑ (154)                                                                                                                                                       |
| Irradiation/Bestrahlung            | Gesamtspichelmenge ↓ (41,134)<br>Parotisspichelmenge ↓ (43,134)<br>IgA, IgG, Albumin ↑<br>Gesamteiweiß ↑, Elektrolyte ↑                                                     |
| Hypoaktivität                      | Parotisspichelmenge ↓ (65)<br>Gesamteiweiß ↓, Amylase ↓                                                                                                                     |
| Sjögren Syndrom                    | Immunglobulinkonzentration ↑ (11,66)<br>Elektrolytekonzentration ↑ (21,59)                                                                                                  |
| Sarcoidosis                        | Amylase ↓, Kallikrein ↓, (11,24)<br>Albumin ↑, Lysozym ↑, (7,132)                                                                                                           |
| Cystische Fibrose                  | Ca <sup>++</sup> ↑, Na <sup>+</sup> ↑, Cl <sup>-</sup> ↑, P ↑, (15,38,39,157)<br>kein Unterschied im Gesamteiweiß (74,89)<br>Spichelmenge erniedrigt (14,88)                |
| Diabetes                           | Spichelmenge erniedrigt (29,76)<br>Na <sup>+</sup> ↑ bei Kindern (88)                                                                                                       |
| Juveniler Diabetes                 | IgG ↑, IgM ↑                                                                                                                                                                |
| Pankreatitis                       | Spichelmenge erniedrigt (37,73)<br>Amylase ↓, HCO <sub>3</sub> ↓,                                                                                                           |
| Alkoholische Lebercirrhose         | Spichelmenge ↓, K <sup>+</sup> ↑, (56)<br>Amylase ↑                                                                                                                         |
| Hyperparathyreose                  | Ca <sup>++</sup> ↑, HPO <sub>4</sub> <sup>=</sup> ↓,                                                                                                                        |
| Akromegalie                        | vergrößerte Parotisdrüse (151)                                                                                                                                              |
| Bluthochdruck                      | Spichelmenge ↓, Na <sup>+</sup> ↓, (114,159)<br>Elektrolyte ↓                                                                                                               |
| Orale Carcinome                    | IgG im Gesamtspeichel ↑ (110)<br>IgA im Gesamtspeichel ↑ (19)<br>kein Unterschied im Parotisspeichel (20)                                                                   |
| Agammaglobulinämie                 | IgM im Gesamtspeichel ↑ (131)                                                                                                                                               |
| Mangelernährung (II,III)           | IgA im Gesamtspeichel ↓ (106)                                                                                                                                               |
| Lepa lepromatosa                   | IgA im Gesamtspeichel ↓ (130)                                                                                                                                               |
| Psoriasis vulgaris                 | IgA im Gesamtspeichel ↓ (59)<br>IgA im Parotisspeichel ↑ (115)                                                                                                              |

### 1.5.1. Biorhythmus und Speichel

Die Speichelbildung wird durch eine große Anzahl innerlicher und äußerlicher Stimulierungen beeinflusst, obwohl das Volumen und die Zusammensetzung den Circadian-Rhythmus beibehalten. FERGUSON und Mitarbeiter berichten innerhalb des Circadian-Rhythmus von Veränderungen im stimulierten parotischen (46) und submandibulären Speichel (48) in Bezug auf die Menge, den pH-Wert und die Konzentration von  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HPO}_4^-$ , N, sowie Protein, Glukose und Gesamtcarbohydrate. Auch bei nicht stimuliertem submandibulären Speichel werden Circadian-Veränderungen in der Menge, dem pH-Wert,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HPO}_4^-$ , Stickstoff, Protein und Carbohydrate gefunden. Der Rhythmus der Speichelkomponenten scheint nicht vom Speichelfluß abhängig zu sein (47). DAWES und ONG (35) untersuchten unstimulierten parotischen Speichel und den verbleibenden Gesamtspeichel und stellten rhythmische Veränderungen bei einer großen Anzahl der elektrolytischen Komponenten beider Proben fest.

Auch Testosteron wurde im unstimulierten Gesamtspeichel festgestellt und es ist daher die Möglichkeit zu vermuten, daß die Konzentrationen dieses Hormons einem Circadian-Rhythmus unterworfen sind (83).

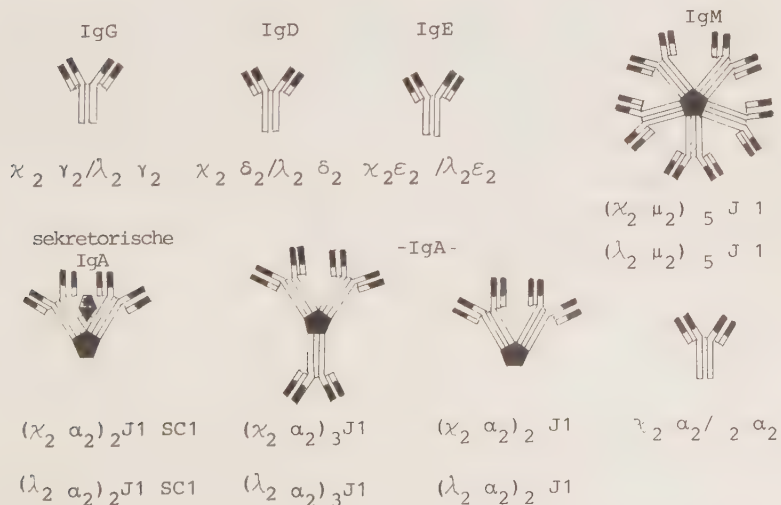
Die Information über das Bestehen einer Periodizität in der Speichelkonzentration von Antikörpern beim Menschen sind unzureichend. HUGHES (70) berichtete von einem Circadian-Rhythmus der Immunglobuline im Nasensekret, wie es auch MYGIND in seiner Arbeit dokumentiert (112). PORTILLA und Mitarbeiter kommentieren tagsüber auftretenden Veränderungen in den IgA-Konzentrationen (119) im Gesamtspeichel, während MANDEL berichtet, keine Beweise für einen Circadian-Rhythmus gefunden zu haben (98). Zu diesem Kommentar muß bemerkt werden, daß das Ziel der erwähnten Untersuchung nicht das Studium der biorhythmischen Phänomene gewesen ist, außerdem wurde das System der Analyse der Daten, die diese Meinung stützen, nicht erwähnt.

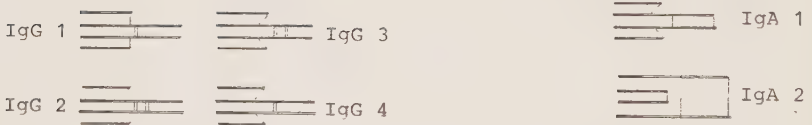
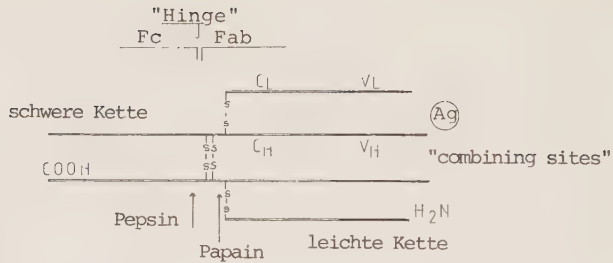
## 1.6. Immunglobuline

### 1.6.1. Struktur

Die Immunglobuline sind Plasmaproteine, die bei der Elektrophorese als Globulin wandern.

Die Immunglobuline bestehen aus einer gleichen Anzahl von leichten und von schweren Peptidenketten (allg. Formel  $(H_2L_2)_n$ ), die durch Disulfidbrücken verbunden sind. Die Region des N-Terminale jeder Kette hat eine weit größere Veränderung der Aminosäurefrequenz als die Region des C-Terminale. Erstere ist als variabler Teil (V-Region) bekannt, die zweite als konstanter Teil (C-Region). Das Verbindungsgebiet des variablen mit dem konstanten Teil wird als "Switch"-Region bezeichnet. Bei Anwendung von Papain teilt sich das Molekül in drei Fragmente: 2 Fab-Fragmente (fragment antibody) und 1 Fc-Fragment (fragment crystalline). Die Fab-Fragmente beinhalten die leichten Ketten (L-Ketten), die variablen Teile der schweren Ketten und einen Teil der konstanten Fraktion, der Fd-Fragment (fragment difficult) genannt wird. Das Fc-Fragment enthält die Hälfte der schweren Ketten und den C-Terminal-Teil. Bei Anwendung von Pepsin findet die Verdauung näher am C-Terminal statt als bei der Anwendung von Papain und die Disulfidbrücke des Fab-Fragments bleibt erhalten. Das Verbindungsgebiet der Fab- und Fc-Fragmente wird als "Hinge"-Region bezeichnet.





Zahl und Lage der Disulfidbrücken

Leichte Ketten - Es gibt zwei Arten von leichten Ketten: kappa ( $\kappa$ ) und lambda ( $\lambda$ ); ihre strukturellen Unterschiede spiegeln sich in ihren unterschiedlichen Antigenen wider.

Schwere Ketten - Es sind fünf verschiedene Arten von schweren Ketten im menschlichen Körper bekannt:  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$  und  $\epsilon$ .

Die Art der schweren Kette bei den Immunglobulinen kennzeichnet die Art derselben. Ein IgA-Molekül wird entweder aus 2  $\alpha$  Ketten und 2  $\lambda$  Ketten oder 2  $\kappa$  Ketten gebildet.

Ketten-Untergruppen - Es gibt Untergruppen der schweren Ketten und der  $\lambda$  Ketten. Ein entscheidender Unterschied zwischen verschiedenen Unterklassen der Immunglobuline ist die Lage der Disulfidbrücken.

J-Kette - Die J-Kette ist ein Peptid, das unveränderlich mit den polymerischen Immunglobulinen verbunden ist (z.B. IgA und IgM). Die J-Kette wird von der Antikörper erzeugenden Zelle und sogar von den monomerischen Immunglobuline ausscheidenden Zellen aufgebaut.

Sekretions-Komponente - Polypeptid, erzeugt von der zum Epithel gehörenden Zelle und ist mit dem Antikörper während des Sekretionsvorgangs verbunden. Die Funktion der Sekretkomponente ist wenig bekannt, scheint dem Immunglobulin jedoch Stabilität zu verschaffen. Das bimerische IgA, versehen mit Sekretions-Komponenten, ist das Immunglobulin par excellence, das in der Sekretion der Seromucosen gefunden wird. Das IgM kann ebenfalls Sekret-Komponente enthalten.

#### 1.6.2. Biosynthese der Immunglobuline

Die Synthese der Immunglobulinketten L und H entsteht durch die Plasmazellen. Die Ketten bilden sich getrennt und fügen sich im rauen endoplasmatischen Retikulum zusammen. Beide Ketten formen sich ohne Unterbrechung in einem Rhythmus von 2000 Immunglobulinmolekülen pro Sekunde pro Zelle. Die Plasmazelle kann nur identische monomerische Immunglobulinmoleküle bilden (7 S). Die polymerischen Immunglobuline IgA und IgM sammeln sich selbst kurze Zeit nach der Sekretion und damit entsteht die J-Kette.

### 1.6.3. Biologische Eigenschaften der Immunglobuline

Die Antikörper des IgG sind am reichlichsten vorhanden, und zwar vor allem in der extravasculären Flüssigkeit, wo sie Mikroorganismen entgegenwirken, als spezifische Antitoxin wirken und Komplemente binden können; sie wirken außerdem als Opsonin, indem sie die Phagozytose fördern, und durchdringen die Placenta. IgA existiert monomerisch und polymerisch. 90% von IgA im Parotis-Speichel sind polymerisch (dimerisch) und 10% sind monomerisch. Im Gesamtspeichel findet man 13% IgA monomerisch (3% davon kommen aus der Gingiva-Flüssigkeit). Dagegen ist im Serum 90% des IgA monomerisch und 10% polymerisch. In der äußeren Sekretion ist der Antikörper par excellence und für gewöhnlich als bimerisches IgA mit einem sekretorischen Komponenten verbunden. Das Vorhandensein großer Mengen von IgA in der äußeren Sekretion bewirkt, daß er als wichtiger Abwehrmechanismus der äußeren Schleimhäute betrachtet wird, obwohl wenig bekannt ist, wie dieser Schutzmechanismus entsteht.

IgM ist ein hauptsächlich intravasculäres pentamerisches Molekül, das frühzeitig als immunologische Reaktion auftritt. Es kann Bakterien auf sehr wirksame Art agglutinieren und löst eine Zellauflösung mittels Komplementbindung aus. Es wird als sehr wirkungsvoller Beginn der antibakterischen Abwehr betrachtet. IgD ist in großer Menge in den Lymphozyten zu finden und bei seiner Funktion handelt es sich darum, Antigene zu halten (Ag). Die klinische Bedeutung des IgE liegt bei allergischen Reaktionen und Erkrankungen und wahrscheinlich auch bei gewissen parasitären Krankheiten (Tab. 5).

# Physikalische und biologische Eigenschaften der Immunglobuline

Gordon, B.L., 1975 und Friemel, H., 1974

| Klasse | Sub Klasse                               | Molekular-<br>Gewicht   | Komplement-<br>bindung    | Sed.konstante<br>im Svedberg(S) | Syntheserate/Tag<br>mg/kg KG | Biologische<br>Halbwertszeit<br>Tage                | maximale<br>Konzentration                       | bekannte<br>Funktionen                                                                                                                                   |
|--------|------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IgG    | $\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$ | 140,000                 | + ( $\gamma 4$<br>nichts) | 7                               | 32mg/kg                      | 21 Tage/<br>$\gamma 3$ 9 Tage                       | Serum                                           | Antiviral-<br>plazenta gänglich<br>Präzipitation,<br>Lysin ( $\gamma 4$ nichts)<br>Opsonin,<br>Agglutinin,<br>atopisch. Reakt.                           |
| IgA    | $\alpha_1, \alpha_2$                     | $170,000^2 / 400,000^3$ | -                         | 7/11                            | 30mg/kg                      | 5.8 Tage/<br>S IgA<br>in Oberfläche<br>weniger Sek. | Sekret d.<br>Schleimhäute                       | Blockierung<br>von Allergen-<br>wirkung<br>Antikörper sekr.<br>Antikörper im<br>Kolostrum<br>Opsonin (?)<br>Agglutinin<br>Antiviral (?)<br>Präzipitation |
| IgM    | $\mu 1, \mu 2$                           | 900,000                 | ++                        | 19                              | 6.9 mg/kg                    | 5.1 Tage                                            | intravaskul.                                    | Präzipitation<br>Lysin<br>Opsonin<br>Atop. Reakt.<br>Antiviral (?)                                                                                       |
| IgD    | -                                        | 200,000                 | -                         | 7                               | 0.4 mg/kg                    | 2.8 Tage                                            | 75% intravsc.<br>besonders in<br>Lamina propria | Receptor<br>Funktion                                                                                                                                     |
| IgE    | -                                        | 200,000                 | -                         | 8.2                             | 0.02 mg/kg                   | 2.3 Tage                                            | Haut u. Epithel<br>(Mastzellen)                 | Reagine<br>Opsonin<br>Präzipitin<br>Agglutinin<br>Atop.Reakt.                                                                                            |

Die Immunglobuline intervenieren vorherrschend bei humoral-immunologischen Reaktionen, indem sie spezifisch und direkt mit dem Antigen wirken. Die Antikörperkonzentrationen im Organismus können auf minimale Aggressionen reagieren und es ist bewiesen, daß ihr konzentriertes Vorhandensein im Blut und in der äußeren Sekretion sich in einen Circadian-Rhythmus verändern (123).

Veränderungen der Antikörperkonzentrationen hängen mit verschiedenen Erkrankungen zusammen und die Kenntnis dieser Veränderungen ist für die Erstellung einer vermuteten oder einer definitiven Diagnose sowie für die Therapiekontrolle von Nutzen.

#### 1.7. Psoriasis

Der Name Psoriasis leitet sich von dem griechischen Wort Psora = eine kleieförmige Schuppung = Krätze oder Räude her. Die Psoriasis ist eine häufige chronisch entzündliche Dermatose, wobei die Keratinisation gestört ist. Sie kann in jedem Alter auftreten, befällt Männer etwas häufiger als Frauen. Die Ätiologie ist ungeklärt. Man nimmt an, daß eine durch Vererbung bedingte multifaktorielle Funktionsstörung der Haut vorliegt. Ausbrüche oder Verschlimmerungen nach psychischer Belastung, Infekten, starke Sonneneinstrahlung bei Hellhäutigen, mechanischen Traumen sowie exzessivem Fettkonsum sind bekannt, aber in ihrem Mechanismus unklar.

Prädilektionsstellen der Psoriasis sind Ellenbogen, Knie (Streckseiten der Extremitäten), behaarter Kopf, Rima ani, Handteller, Fußsohlen. Eine Schleimhautbeteiligung ist umstritten, zumindest aber sehr selten (52,127).

Das sekretorische IgA repräsentiert die wichtigste humorale Schutzfunktion im Speichel. Bei Patienten mit Psoriasis wurde eine verminderte Konzentration von IgA im Gesamtspeichel (59), sowie eine Erhöhung der IgA-Konzentration im Parotisspeichel gefunden (115). Die Speichelflußrate wurde jedoch nicht untersucht.

## 2. Problemstellung

Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, wird der Mensch durch exogene und endogene Faktoren, die als "Zeitgeber" wirken, beeinflusst. Aus Der Vielzahl derer Faktoren wurde bisher nur ein begrenzter Anteil untersucht. Da in der Literatur nur relativ wenig über rhythmische Änderungen der Immunglobulinkonzentrationen im Blut und Speichel bekannt ist, die Immunglobuline aber die wichtigsten Parameter für die humorale Immunantwort darstellen, erscheint es angebracht, diese Substanzklasse unter dem Gesichtspunkt der Rhythmizität zu untersuchen.

Zu den folgenden Fragen soll Stellung genommen werden:

1. Gibt es tagesrhythmische Schwankungen der Immunglobulinkonzentration des gesunden Menschen im Serum, Speichel und in der Speichelsekretion?

Sind hierbei Geschlechtsunterschiede vorhanden (Frequenz- und/oder Amplitudenschwankungen)?

2. Sind beim gesunden Menschen Korrelationen zwischen Serum und Speicherkonzentrationen der Immunglobuline vorhanden? Und zwischen Speichelsekretion und Speicherkonzentration der Immunglobuline?
3. Gibt es Unterschiede in irgendeinem bisher untersuchten Parameter zwischen Gesunden und Psoriasis-Kranken? Psoriasis wurde deshalb untersucht, weil sie ein typisch dermatologisches Krankheitsbild darstellt.

Bei der Auswahl einer effizienten Arbeitsmethode stellten sich folgende Probleme:

- welcher Speichel sollte untersucht werden (Parotis- oder Gesamtspeichel) ?
- welchen Stimuli unterliegt die Speichelsekretion und welche Auswirkungen haben diese auf die Zusammensetzung des Speichels ?
- zu welchen Zeitpunkten soll der Speichel gewonnen werden, da mit unterschiedlichen Zusammensetzungen und Flußraten während eines 24-Stunden-Rhythmus gerechnet werden muß.
- welche Methode soll zum Sammeln des Speichels benutzt werden?
- welche Methode eignet sich zur Immunglobulinbestimmung im Speichel?

### 3. Material und Methodik

#### 3. 1. Patienten

Es wurden 10 männliche Patienten im Alter von 22 - 60 Jahren untersucht, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung wegen einer Psoriasis vulgaris in stationärer Behandlung befanden. Ihnen wurde alle 6 Stunden Parotisspeichel und Venenblut durch den Verfasser entnommen. Um einen 24-Stunden-Zyklus bestimmen zu können, erfolgte die erste Entnahme um 8 Uhr morgens, die letzte um 8 Uhr morgens des folgenden Tages. Bei der ersten sowie bei der letzten Bestimmung waren die Patienten nüchtern.

Der normale Tagesablauf einschließlich der Mahlzeiten blieb ungestört. Die Nachtruhe mußte zur Speichel- bzw. Blutentnahme für ca. 1 - 2 Stunden unterbrochen werden.

Parotisspeichel wurde in Kollektoren nach SCHAFFER gesammelt. Menge und die für die Gewinnung erforderliche Zeit wurden festgehalten und daraus der Speichelfluß (in ml/min) errechnet. Der Speichel wurde dann bis zur endgültigen Untersuchung bei  $-18^{\circ}\text{C}$  eingefroren.

Die Blutproben wurden nach 20 min. bei Raumtemperatur stehen gelassen, anschließend für 3 min. bei 3000g und  $4^{\circ}\text{C}$  zentrifugiert. Das gewonnene Serum wurde anschließend portioniert und ebenfalls bei  $-18^{\circ}\text{C}$  bis zur Durchführung der Messungen eingefroren.

#### 3.2. Vergleichspersonen

10 männliche Vergleichspersonen im Alter von 19 - 29 Jahren (Studenten und Klinikpersonal) und 10 weibliche im Alter von 21 - 36 Jahren (Studenten und Klinikpersonal) wurden den gleichen Untersuchungen unterworfen wie die Patienten.

Die Vergleichspersonen waren klinisch gesund. Auch ihr Tagesablauf blieb unbeeinflusst, lediglich für die Nacht wurden sie stationär aufgenommen.

### 3.3. Methodik

#### Bestimmung der Immunglobuline im Serum

##### Prinzip

Die Immunglobuline IgA, IgG und IgM bilden mit den jeweiligen spezifischen Antiseren Antigen-Antikörper-Komplexe, an denen Laserlicht gestreut wird. Diese Streuung ist der Konzentration der Immunglobuline in der Ausgangssubstanz proportional.

##### Durchführung

Für jedes Protein wird zunächst mit 5 - 6 Standardverdünnungen eine Referenzkurve erstellt (LN-Protein-Standardserum, Fa. Behring).

Die Probandenserum werden 1:101 mit isotonischer Kochsalzlösung verdünnt, sodann werden für die Bestimmung von IgA und IgM 100 Mikroliter der Verdünnung in eine Küvette gefüllt, zur Messung von IgG 10 Mikroliter.

Von den 1:5 verdünnten spezifischen Antiseren (Fa. Behring) gibt man 200 Mikroliter dem Reaktionsansatz hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde (Raumtemperatur) werden die Küvetten in den Laserstrahl des Laser-Nephelometers (Fa. Behring) gebracht und die Streuung gemessen.

##### Auswertung

Mit Hilfe des Meßwertes wird anhand der Referenzkurve die Konzentration der Probe bestimmt. Hierfür stand ein Computer zur Verfügung (Alfatronic, Fa. Diehl). Die Ergebnisse sind in mg/100 ml angegeben.

An jedem Untersuchungstag wurden neue Referenzkurven erstellt, die nur für diesen Tag Gültigkeit hatten. Zur Kontrolle wurden bei jeder Untersuchung die Immunglobuline im Serum des Verfassers bestimmt (einmalige Entnahme und tiefgefroren aufbewahrt). Die daraus errechnete Meßvariation wurde mit der gemessenen Tagesvariation der Patienten- und Kontrollsera verglichen.

## Bestimmung der Immunglobuline im Speichel

### Prinzip

Die Immunglobuline IgA, IgG und IgM bilden mit den jeweiligen spezifischen Antiseren Antigen-Antikörper-Komplexe, an denen Laserlicht gestreut wird. Diese Streuung ist der Konzentration der Immunglobuline in der Ausgangssubstanz proportional.

### Durchführung

Für jedes Protein wird zunächst mit 5 - 6 Standardverdünnungen eine Referenzkurve erstellt (LN-Protein-Standardserum, Fa. Behring).

Der Speichel wird 5 Minuten bei 5000 rpm zentrifugiert. Vom Überstand nimmt man jeweils 100 Mikroliter für die Bestimmung. Zur Messung von IgG und IgM bleibt der Speichel unverdünnt, für IgA wird er 1:5 verdünnt.

Von den 1:5 verdünnten spezifischen Antiseren (Fa. Behring) gibt man 200 Mikroliter dem Reaktionsansatz hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde werden die Küvetten in den Laserstrahl des Laser-Nephelometers (Fa. Behring) gebracht und die Streuung gemessen.

### Auswertung

Mit Hilfe des Meßwertes wird anhand der Referenzkurve die Konzentration der Probe bestimmt. Hierfür stand ein Computer zur Verfügung (Alfatronic, Fa. Diehl). Die Ergebnisse sind in mg/100 ml angegeben.

An jedem Untersuchungstag wurden neue Referenzkurven erstellt, die nur für diesen Tag Gültigkeit hatten. Zur Kontrolle wurden bei jeder Untersuchung die Immunglobuline im Speichel des Verfassers bestimmt. Die daraus errechnete Meßvariation wurde mit der gemessenen Tagesvariation der Patienten- und Kontrollsera verglichen.

### 3.4. Material

- Schaffer Kollektor
- Einmalspritzen Monovette (Sarstedt) 10 ml
- Kanüle Terumo (Europe)
- Meßpipetten 0,5 ml, 1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml
- Siliconisierte Röhrchen (Siliconlösung Serva - Heidelberg)
- Plastik Reagenzröhrchen mit Stopfen (Sarstedt) 3 ml
- Eppendorf-Hütchen (für Eppendorf-Pipetten)
- Eppendorf Pipetten 0,01 ml, 0,02 ml, 0,05 ml, 0,1 ml, 0,25 ml, 0,50 ml, 1 ml
- Eppendorf Pipette "Combitips"
- Eppendorf Combitips 0,5 ml, 0,25 ml, 12,5 ml
- Eppendorf Spritzen (Sarstedt)
- Millipore Filter (Millipore S.A. Molsheim France)
- Hettich Roto Magna/K4 Zentrifuge
- Behring Laser-Nephelometer (Behring Institut)
- LN Küvetten, Spezial-Plastik-Küvetten für das Behring Laser-Nephelometer (Behring Institut)
- LN Antisera für die Behring Laser-Nephelometrie
  - LN Antisera gegen:
    - Human-IgG  $\gamma$  -kette
    - Human-IgA  $\alpha$  -kette
    - Human-IgM  $\mu$  -kette
    - Human-C3c
  - (Behring Institut)
- LN Protein-Standard-Serum (Human) (Behring Institut)
- LN Immunglobulin-Kontroll-Serum (Behring Institut)
- Diehl Alphantronic System

### 3.5. Methoden-Diskussion

Gesamtspeichel: Er setzt sich zusammen aus den Sekreten der großen Speicheldrüsen und ihrer Ausführungsgänge, der kleinen Speicheldrüsen, der Fordyceschen Talgdrüsen, Leukozyten, abgeschilferte Epithelzellen, Stoffwechselprodukten der Mundflora und den Bestandteilen des Sulcusexsudates und -transsudates. Für qualitative Untersuchungen im Gesamtspeichel muß man die dem Sulkusepithel entstammenden Enzyme (26), Proteine und Immunglobuline (68,136) besonders berücksichtigen.

Der "Crevicular-fluid" kommt aus den Wandzellen des oralen Sulkusepithels. Diese Zellen nehmen aktiv an der Zusammensetzung des Crevicular-fluids (26) teil. Bei Erkrankungen des Paradontismus kann das Sulkusepithel auf das Zehnfache seiner Größe anwachsen (3) und dementsprechend vermehrt sezernieren (63).

Der Anteil der Sulcus gingivae-Flüssigkeit an der Zusammensetzung des Gesamtspeichels ist nicht sicher zu bestimmen, da auch bei klinisch unauffälligen Paradontien eine Flüssigkeitsabsonderung des Sulcus nachzuweisen ist. Da außerdem jede Speicheldrüse bezüglich Proteinen (33), Elektrolyten (36) und Immunglobulinen (31) einen anders gearteten Speichel produziert, haben wir uns bei unseren Untersuchungen für Speichel aus der Parotis entschieden, einer großen, leicht stimulationsfähigen Speicheldrüse.

Trotz der genannten Probleme führten wir auch Untersuchungen im Gesamtspeichel durch. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

Tabelle 6: Immunglobuline im Gesamtspeichel (Entnahme 8 Uhr)

| Immunglobulin | Probanden | Konzentration mg/dl |
|---------------|-----------|---------------------|
| IgG           | n = 10    | 1.52 ± 84           |
|               | n = 5     | >0.33               |
| IgA           | n = 15    | 4.2 ± 2.0           |
| IgM           | n = 15    | 0.63 ± 0.13         |

Die Immunglobulinbestimmungen im Speichel wurden dann allerdings nicht fortgesetzt, weil neben den oben angeführten Bedenken auch die Speichelflußrate nicht zu bestimmen war.

### 3.5.1. Parotisspeichel

Parotisspeichel erwies sich in unseren Augen als geeignet zur Immunglobulinbestimmung.

Die paarig angelegte Glandula parotis ist die größte Speicheldrüse des Menschen. Sie liefert ca. 30% der täglichen Speichelproduktion.

In der Drüse finden sich nachgewiesenermaßen alle Gruppen von Immunglobulinen (17 ) und Plasmazellen (79 ).

Durch die zugängliche Lage des Ausführungsganges der Gl. parotis im Vestibulum oris gegenüber dem 1. und/oder 2. Molaren kann man Parotisspeichel leicht, sauber und bequem für die Patienten gewinnen. Da die Gewinnung bei allen Patienten unter gleichen Bedingungen erfolgte, konnten wir Speichelfluß, Gewinnungszeit und Zusammensetzung vergleichen.

### 3.5.2. Methoden zur Speichelgewinnung

Als Methoden zur Gewinnung zogen wir in Betracht:

- Einführen einer Kanüle in den Ductus parotideus
- Kollektor nach CURBY
- Kollektor nach SCHAFER

Die Speichelgewinnung mittels eines Katheters im Ductus parotideus wurde bereits 1860 von ORDENSTEIN (116) beschrieben. Wir benützten einen Polyäthylenschlauch, der über einer Bunsenbrennerflamme auf einen Durchmesser von 0,5 - 1 mm gebracht wurde.

Dieser Schlauch wurde 1 - 2 cm tief in den Ausführungsgang eingeführt. Durch die Irritation mit dem Fremdmaterial wird die Permeabilität des Ausführungsgangepithels möglicherweise erhöht (16 ).

So beobachteten wir nach wiederholter Gewinnung nach dieser Methode Rötung und geringfügige Schwellung der Papille, was auf eine entzündliche Reaktion hinvies. Dabei ausfließendes entzündliches Exsudat kann die Speichelprobe kontaminieren und die Immunglobulinkonzentration verfälschen. Da der Schlauch über eine mechanische Wirkung auf das Ductusepithel dessen Speichelsekretionsleistung beeinflusst ( 16 ), haben wir auf die Anwendung dieser Methode verzichtet.

CURBY ( 32 ) entwickelte 1953 eine Methode zur Gewinnung von Parotisspeichel, wobei ein schalenartiges Plastikgefäß mittels Unterdruck an der Mundschleimhaut rund um die Papille fixiert wird. Die kreisrunde Öffnung in der Mitte des Gefäßes umgibt die Papille. Der sezernierte Speichel wird in dem Gefäß aufgefangen.

Diese Methode ist besser als die Katheterisierung des Ductus, weil sie das Ausführungsgangepithel weniger irritiert.

Die Methode nach SCHAFFER ( 140 ) benützt ebenfalls ein Plastikgefäß mit einer konkaven und einer flachen Seite, die eine Öffnung hat. Diese Öffnung wird über die Papille gebracht und das Gefäß durch geringfügigen Druck, der ein Vakuum im Innern des Kollektors erzeugt, an der Mundschleimhaut fixiert. Im Vergleich zu anderen Methoden lieferte die SCHAFFER-Methode methodisch gleichbleibende Ergebnisse ( 140 ).

Wir entschieden uns für den Kollektor nach SCHAFFER, weil er sauber und bequem anzuwenden ist, jedem Probanden individuell angepaßt werden kann und es den Probanden ermöglicht, sich während der Speichelgewinnung frei zu bewegen.

Wir versuchten alle Methoden selbst und empfanden die Methode nach SCHAFFER als die einfachste und beste.

Entnahmedauer am Tag 30 min., bei Nacht 75 min..

### 3.5.3. Standardisierung der Methode

Die Speichelsekretion kann durch Geschmacksreize, Kaubewegungen und Medikamente stimuliert werden. Der Speichelfluß ist nicht kontinuierlich, sondern unterliegt auch ohne Stimulus einer circadianen Rhythmik. Die verschiedenen Reize, seien sie exogen (Geschmacksreize, Medikamente) oder endogen durch Bewegungen, Schlaf-Wach-Rhythmus etc. erzeugt, bedingen eine Änderung in Flußrate und Zusammensetzung des Speichels (44), die individuell verschieden ist und daher große Meßwert-Unterschiede aufweist (44).

Beispielsweise bedingt ein den Speichelfluß kontinuierlich hoch haltender Geschmacksreiz keineswegs gleichzeitig eine gleichbleibende Proteinkonzentration im Speichel (42,90,91).

Die Beeinflussung der Zusammensetzung durch die Flußrate wird in der Literatur widersprüchlich angegeben. Wir haben in unserer Untersuchung keine äußeren Reize gesetzt, d.h. die Patienten bzw. Probanden sollten ihren normalen Tagesablauf durch die Untersuchung nicht verändern.

### 3.5.4. Die Bestimmung der Immunglobuline im Speichel und im Serum

Die althergebrachte Immundiffusion wurde 1963 von MANCINI erstmals beschrieben. Heutzutage gibt es Methoden der Immunglobulinbestimmung, die vor allem über einen größeren und genaueren Meßbereich verfügen (Tab. 7).

Tabelle 7:

| <u>Immundiffusion (Partigen<sup>R</sup>)</u> |                       |            |     | <u>Laser-Nephelometer<sup>R</sup></u> |              |
|----------------------------------------------|-----------------------|------------|-----|---------------------------------------|--------------|
|                                              | Speichel <sup>+</sup> | Serum      |     | Speichel                              | Serum        |
| mg/dl                                        | 0.8 - 13              | 16.5 - 137 | IgG | 0.33 -                                | 150 - 10.000 |
| mg/dl                                        | 0.8 - 13.5            | 27 - 350   | IgA | 0.15 -                                | 60 - 1.000   |
| mg/dl                                        | 1.9 - 18              | 34 - 430   | IgM | 0.52 -                                | 30 - 1.000   |
| mg/dl                                        |                       | 9.5 - 132  | C3c |                                       |              |

<sup>+</sup> LC-Partigen<sup>R</sup> Immundiffusionsplatten für die quantitative Bestimmung von Proteinen in niedrigen Konzentrationsbereichen

<sup>R</sup> Behring Institut (Meßbereiche angegeben)

Die Laser-Nephelometrie bietet eine größere Empfindlichkeit im Meßbereich und kann viele Proben in kurzer Zeit messen. Trotzdem reichte die Empfindlichkeit der Technik nicht aus, im Parotisspeichel konstante und glaubwürdige Konzentrationen von IgG zu messen.

In 32 Parotisspeichel-Proben IgG  $.57 \pm .22$  mg/dl

In 118 Parotisspeichel-Proben IgG  $< 0.33$  mg/dl

Der Variationskoeffizient der zu verschiedenen Tagen vom gleichen Material mit dieser Technik untersuchten Proben betrug:

Tabelle 8:

| <u>Serum</u> |                 | <u>Speichel</u> |   |
|--------------|-----------------|-----------------|---|
| $\pm$ 9,5 %  | IgG             |                 | - |
| $\pm$ 6,4 %  | IgA             | $\pm$ 3,3 %     |   |
| $\pm$ 7,7 %  | IgM             | $\pm$ 7,5 %     |   |
| $\pm$ 10,4 % | C <sub>3c</sub> |                 | - |

#### 4. ERGEBNISSE

##### 4.1. Gesamt-Mittelwerte und Standardabweichung für alle Gruppen

Tabelle 9:

##### Immunglobulinkonzentration im Serum

|                 | Frauen         | Männer         | Männer m.<br>Psoriasis | Männer u.<br>Frauen |
|-----------------|----------------|----------------|------------------------|---------------------|
| n =             | 10             | 10             | 10                     | 20                  |
| IgG             | 1387 $\pm$ 302 | 1480 $\pm$ 303 | 1338 $\pm$ 343         | 1434 $\pm$ 304      |
| IgA             | 233 $\pm$ 92   | 242 $\pm$ 52   | 315 $\pm$ 128          | 237 $\pm$ 75        |
| IgM             | 137 $\pm$ 43   | 124 $\pm$ 37   | 111 $\pm$ 52           | 131 $\pm$ 41        |
| C <sub>3c</sub> | 78 $\pm$ 57    | 74,8 $\pm$ 14  | 66 $\pm$ 17            | 75 $\pm$ 15         |

Die Ergebnisse sind in mg/100 ml angegeben.

Tabelle 10: Immunglobulinsekretion im Speichel

|     | Frauen      | Männer        | Männer m.<br>Psoriasis | Männer u.<br>Frauen |
|-----|-------------|---------------|------------------------|---------------------|
| n = | 10          | 10            | 10                     | 20                  |
| IgA | 3,83 ± 2,8  | 6,34 ± 4,75   | 8,36 ± 6,02            | 5,09 ± 4,09         |
| IgM | 0,29 ± 0,25 | 0,408 ± 0,307 | 0,38 ± 0,24            | 0,34 ± 0,28         |

Die Ergebnisse sind in µg/min angegeben.

Tabelle 11: Speichelflußrate

|        | Frauen       | Männer        | Männer m.<br>Psoriasis | Männer u.<br>Frauen |
|--------|--------------|---------------|------------------------|---------------------|
| n =    | 10           | 10            | 10                     | 20                  |
| ml/min | 39,82 ± 38,1 | 45,18 ± 31,31 | 46,53 ± 35,21          | 42,4 ± 34,8         |

Tabelle 6: Immunglobuline im Gesamtspeichel (Entnahme 8 Uhr)

| Immunglobulin | Probanden       | Konzentration mg/dl |
|---------------|-----------------|---------------------|
| IgG           | n = 10<br>n = 5 | 1.52 ± 84<br>0.33   |
| IgA           | n = 15          | 4.2 ± 2.0           |
| IgM           | n = 15          | 0.63 ± 0.13         |

#### 4.2. Rhythmische Veränderungen

##### 4.2.1. Rhythmische Veränderungen von Immunglobulin im Serum

Mittelwerte der Prozent-Abweichungen für jede Probanden-Gruppe vom individuellen Immunglobulin-Maximum zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Das Signifikanz-Niveau für die Kontrollgruppe (Männer und Frauen) zwischen den jeweiligen Zeitpunkten ist in den Zeichnungen aufgetragen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Vorzeichen-Testes nach Dixon und Mood (64).

# Immunglobulin G

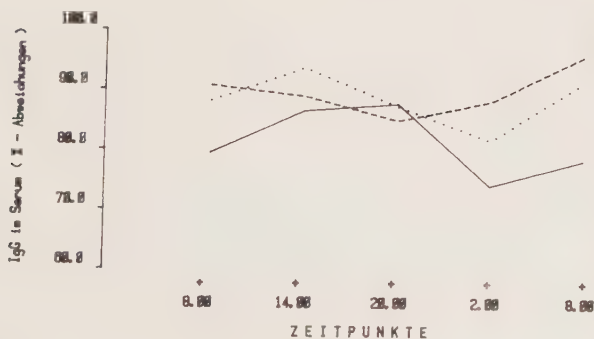
Männer (——), Frauen (-----), Psoriasis (.....)

Abb. 1:



Kontrollgruppe (Männer und Frauen) n = 20

Abb. 2:



# Immunglobulin A

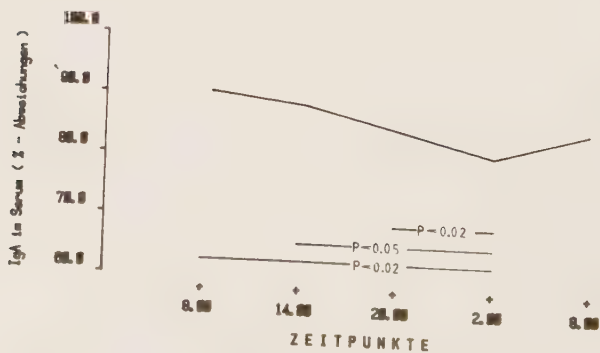
Männer (—), Frauen (----), Psoriasis (.....)

Abb. 3:



Kontrollgruppe (Männer und Frauen) n = 20

Abb. 4:



Immunglobulin M

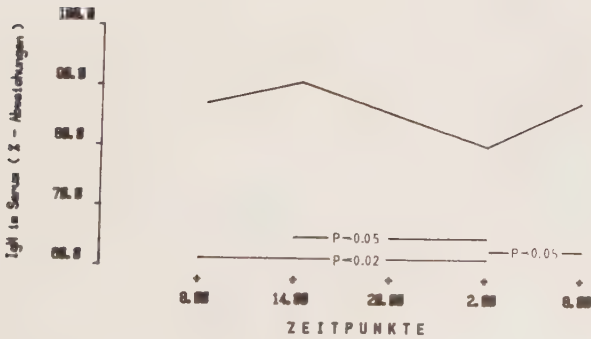
Männer (—), Frauen (----), Psoriasis (.....)

Abb. 5:



Kontrollgruppe (Männer und Frauen) n = 20

Abb. 6:



# Komplement C<sub>3c</sub>

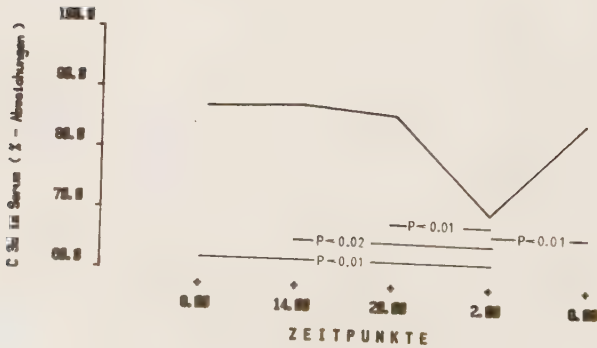
Männer (—), Frauen (-----), Psoriasis (.....)

Abb. 7:



Kontrollgruppe (Männer und Frauen) n = 20

Abb. 8:



#### 4.2.2. Rhythmische Veränderungen von Immunglobulinsekretion im Speichel und Speichelflußrate

Mittelwerte der Prozent-Abweichungen für jede Probanden-Gruppe vom individuellen Immunglobulin-Maximum zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Das Signifikanz-Niveau für die Kontrollgruppe (Männer und Frauen) zwischen den jeweiligen Zeitpunkten ist in den Zeichnungen aufgetragen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Vorzeichen-Testes nach Dixon und Mood.

# Immunglobulin A

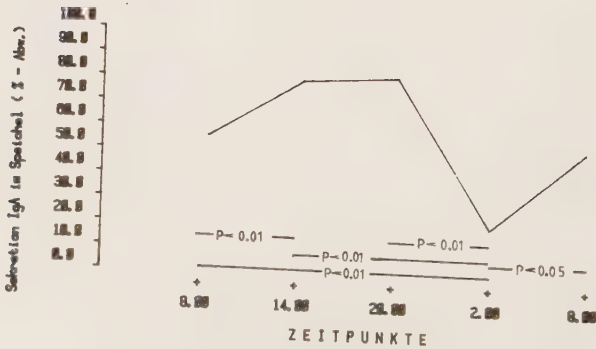
Männer (—), Frauen (-----), Psoriasis (.....)

Abb. 9:



Kontrollgruppe (Männer und Frauen) n = 20

Abb. 10:



Immunglobulin M

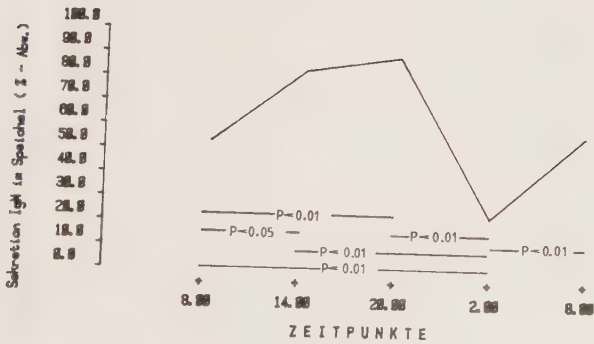
Männer (—), Frauen (-----), Psoriasis (.....)

Abb. 11:



Kontrollgruppe (Männer und Frauen) n = 20

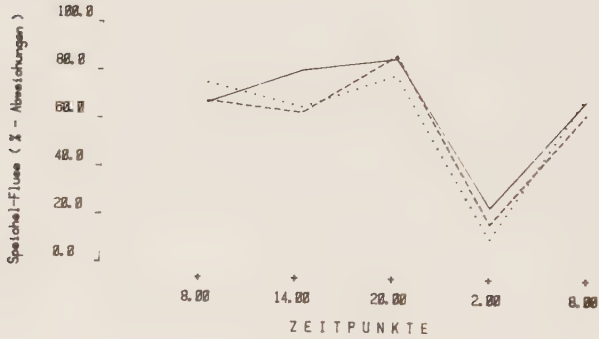
Abb. 12:



# Speichelflußrate

Männer (——), Frauen (-----), Psoriasis (.....)

Abb. 13:



Kontrollgruppe (Männer und Frauen) n = 20

Abb. 14:



#### 4.3. Vergleichung

- 39 -

Darstellung der Gesamt-Mittelwerte + Standardabweichung der Serum-Immunglobuline. Für Kontrollgruppe (K) und Psoriasis-Patienten (P). Die Ergebnisse sind in mg/dl angegeben.

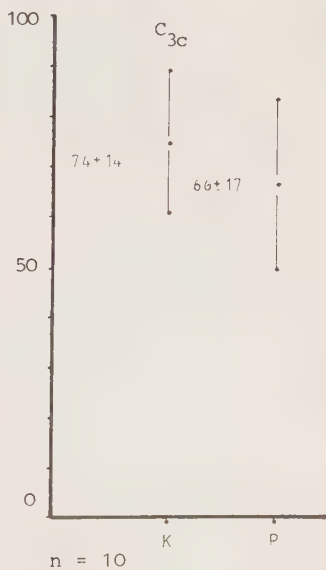
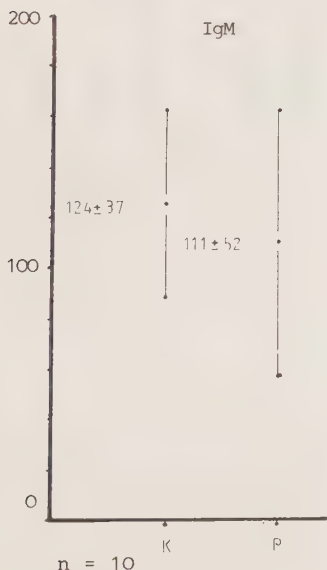
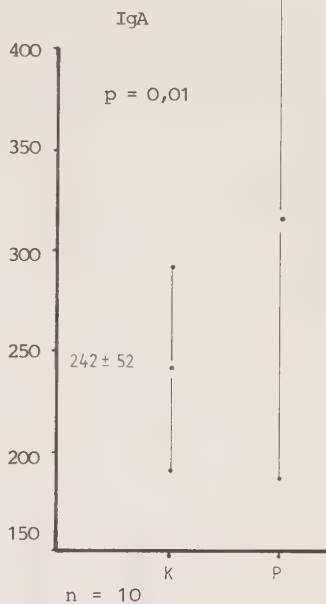
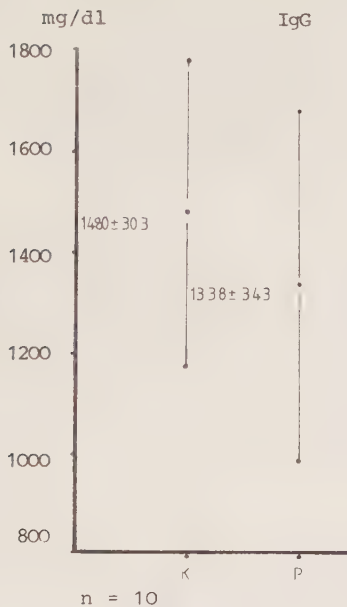
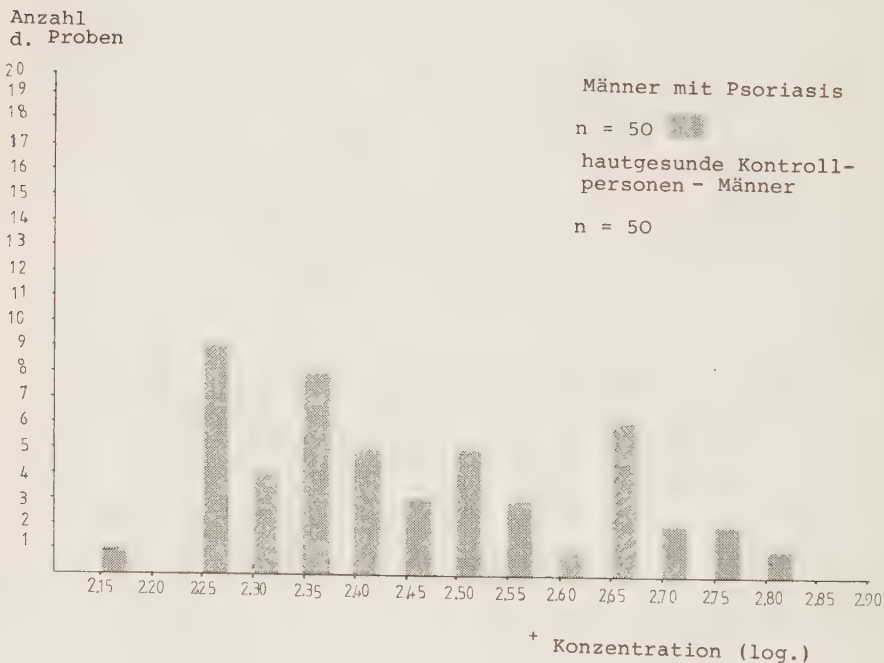


Diagramm 1:

Diagramm 2:

Säulen-Diagramm

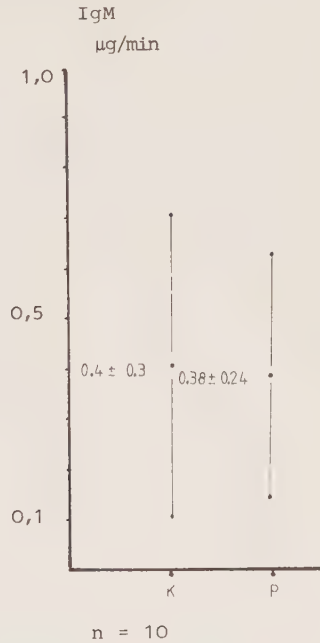
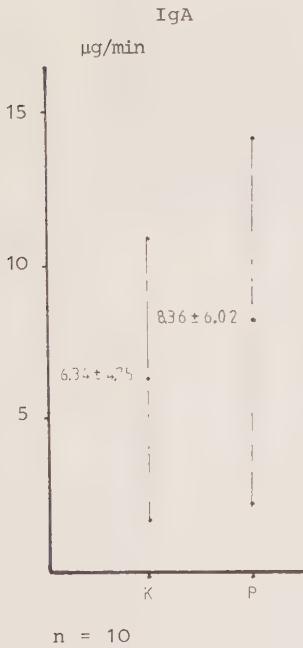
Darstellung der Klassenhäufigkeiten.  
Vergleich von IgA im Serum bei der Kontrollgruppe  
Männer gegen Männer mit Psoriasis.



+ Die Ergebnisse (mg/dl) sind in logarithmische Zahlen umberechnet.

Diagramm 3:

Darstellung der Gesamt-Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der Speichel-Immunglobuline. Für Kontrollgruppe (K) und Psoriasis-Patienten (P).



#### 4.4. Scatter-Diagramm

- 4.4.1. Scatter-Diagramme von Immunglobulinkonzentrationen im Serum gegen Immunglobulinkonzentration im Speichel und Immunglobulinkonzentration im Speichel gegen Speichelflußrate zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (8, 14, 20, 2, 8/2 Uhr). Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten ( $R$  = unkorrigiert,  $R^+$  = korrigiert sind in den Zeichnungen aufgeführt.

#### Immunglobulin A im Serum und Speichel

Abb. 15:

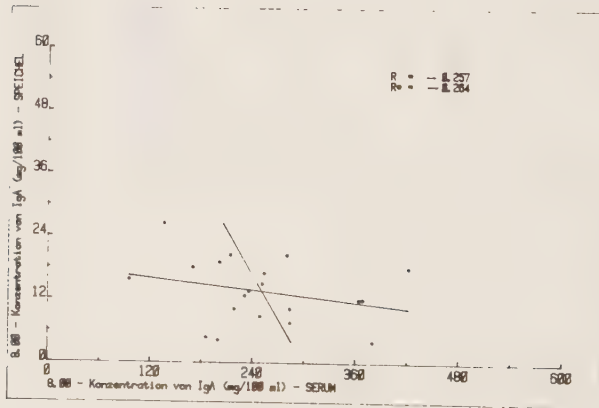


Abb. 16:

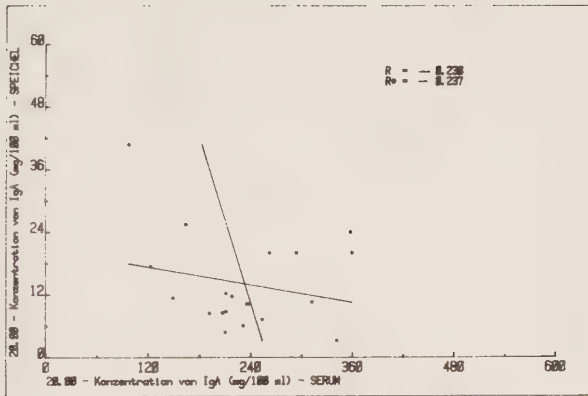


Abb. 17:

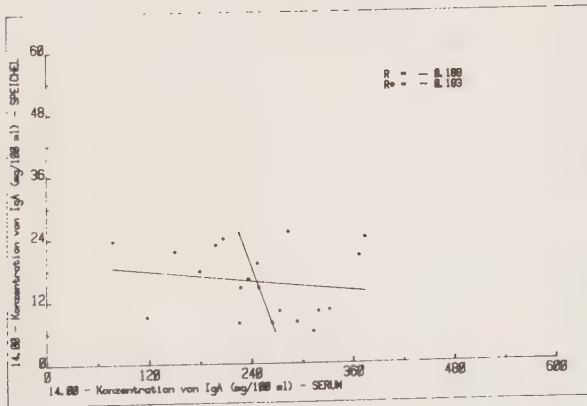


Abb. 18:

$p = 0,05$

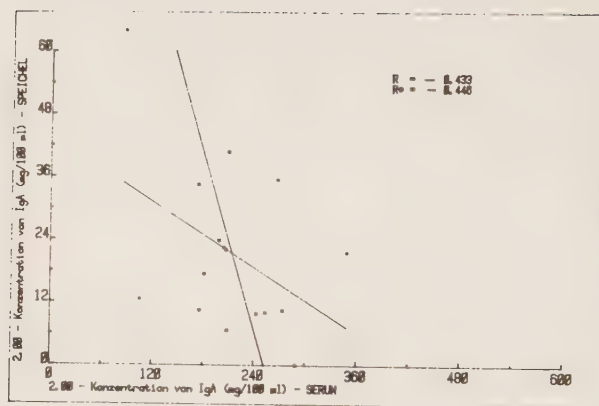
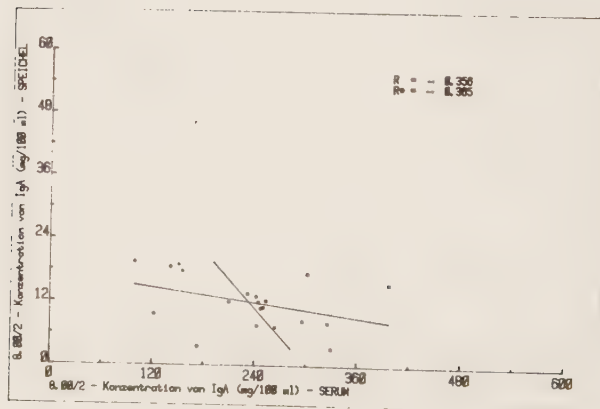


Abb. 19:



# Immunglobulin M im Serum und Speichel

Abb. 20:

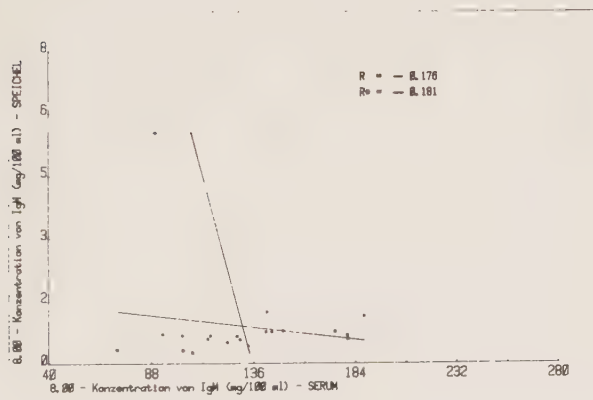


Abb. 21:

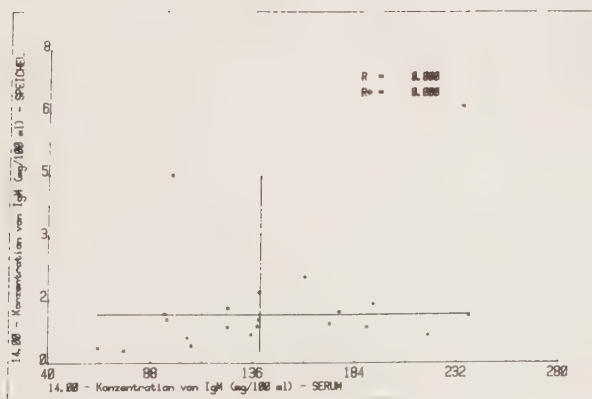


Abb. 22:

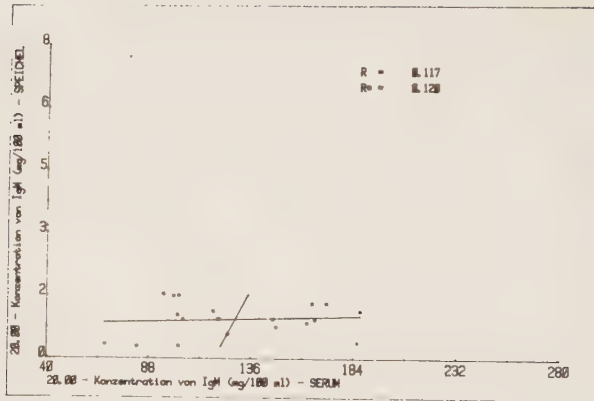


Abb. 23:

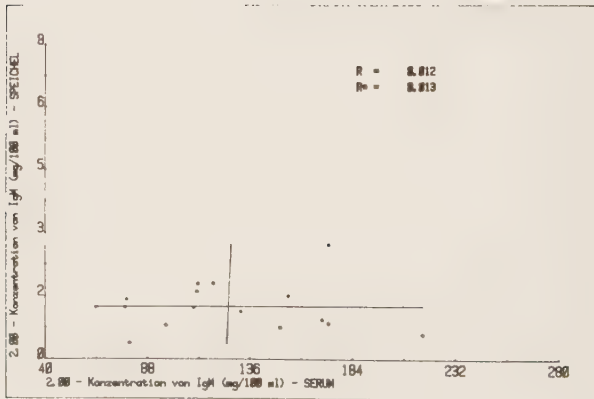
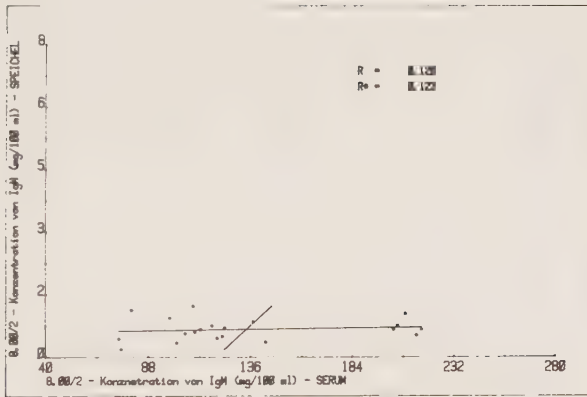


Abb. 24:



#### 4.4.2. Immunglobulin A im Speichel und Speichelflußrate

Abb. 25:

$p = 0,05$

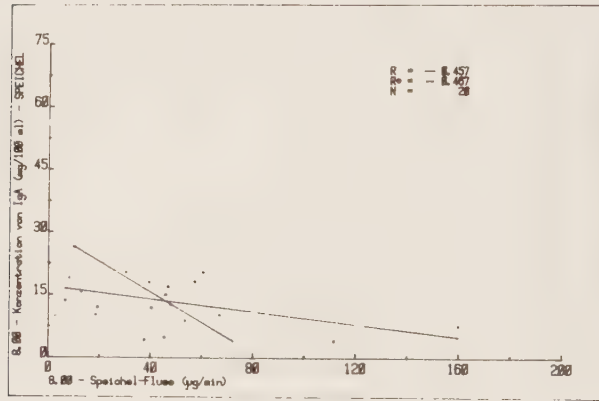


Abb. 26:

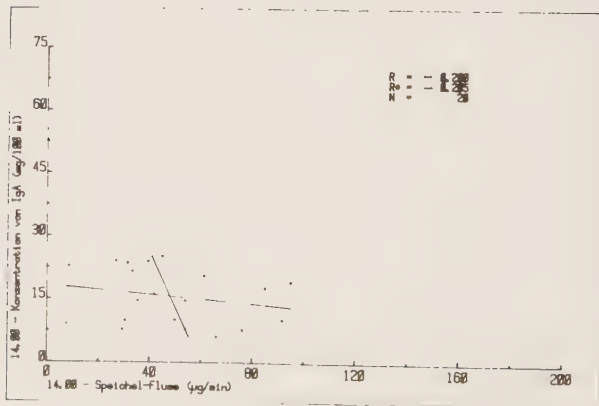


Abb. 27:

$p = 0,05$

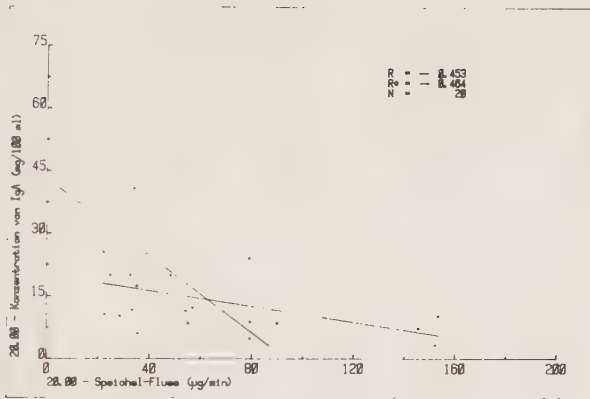


Abb. 28:

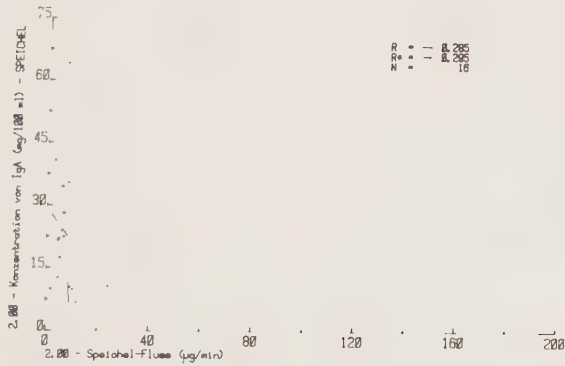
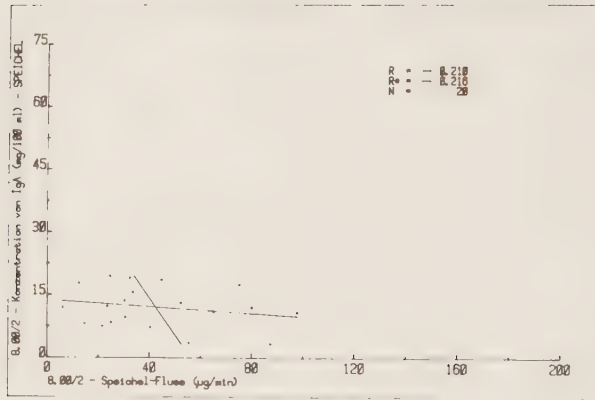


Abb. 29:



Immunglobulin M im Speichel und Speichelflußrate

Abb. 30:

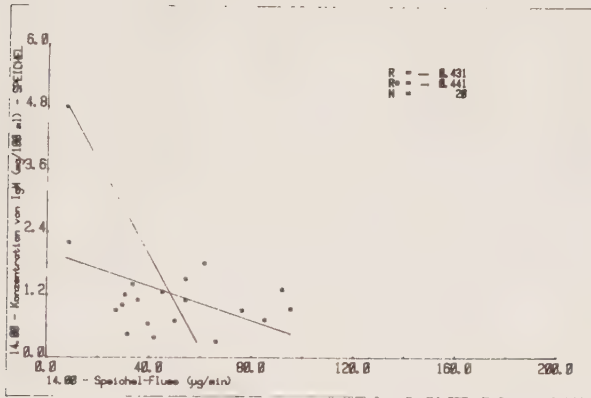


Abb. 31:

$p = 0,05$

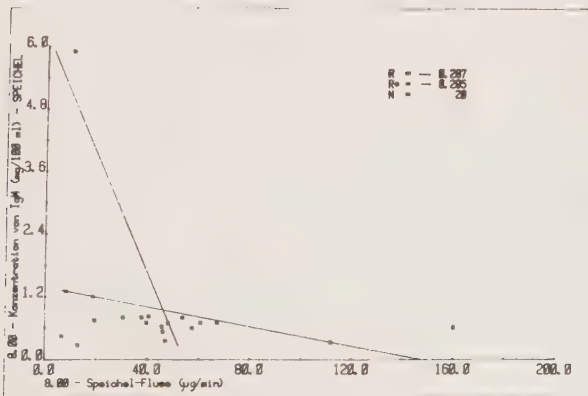


Abb. 32:

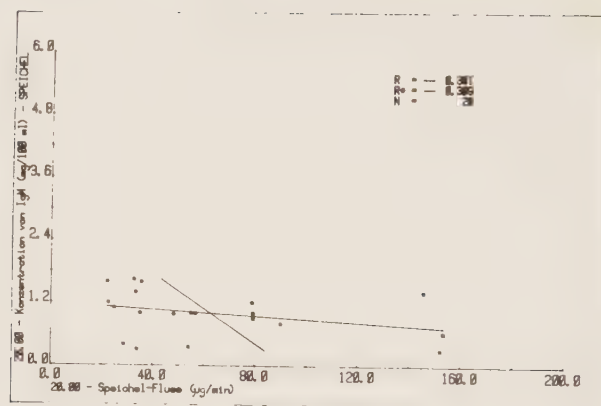


Abb. 33:

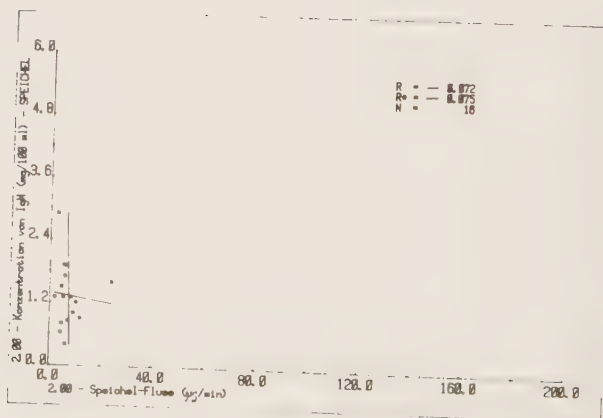
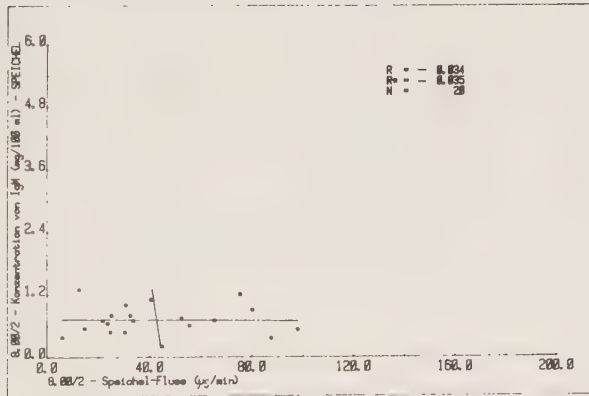


Abb. 34:



## 5. Diskussion

Die Variationskoeffizienten für die einzelnen Immunglobulin-  
klassen im Serum und im Speichel sind in Tabelle 8 (Kapitel  
Material und Methoden) aufgeführt.

### 5.1. Rhythmische Veränderungen der Immunglobulinkonzentration

In den graphischen Darstellungen wurden die Einzelwerte pro  
Patient als prozentuale Abweichung vom jeweiligen patienten-  
spezifischen Maximalwert für die Einzelzeitpunkte aufgetragen.  
Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Vorzeichen-  
Testes nach Dixon und Mood ( 64 ).

Da signifikante Konzentrationsdifferenzen der Immunglobuline  
in Serum und Speichel sowie beim Speichelfluß zwischen männ-  
lichen und weiblichen Kontrollpersonen nicht gefunden wurden,  
entschieden wir uns, männliche und weibliche Kontrollen zu  
einer Gruppe zu vereinheitlichen.

### 5.2. Immunglobuline im Serum

Die graphischen Darstellungen zeigen deutlich erkennbare Unterschiede  
in den Konzentrationen zu den Einzelzeitpunkten. Die Maximal-  
konzentration von IgG findet sich um 14 Uhr, die Minimalkon-  
zentration um 2 Uhr. Zwischen diesen beiden Zeitpunkten besteht  
der einzige statistisch signifikante Unterschied ( $p \leq 0,05$ ).

Die Konzentration von IgA im Serum zeigt bei 2 Uhr einen Minimal-  
wert. Gegen diesen Zeitpunkt sind alle zu den anderen Zeitpunkten  
gemessenen Konzentrationen statistisch signifikant höher  
( $p \leq 0,02$  und  $p \leq 0,05$ ). Im Vergleich der anderen Zeitpunkte  
untereinander ergeben sich keine Unterschiede.

IgM zeigt um 14 Uhr maximale und um 2 Uhr minimale Konzentra-  
tionen. Statistisch signifikante Unterschiede finden sich  
zwischen 8 Uhr und 2 Uhr sowie zwischen 14 Uhr und 2 Uhr.

Die  $C_3$ -Komplementfraktion hat ebenfalls bei 2 Uhr einen minimalen Konzentrationswert, gegen den alle anderen Zeitpunkte signifikant höhere Konzentrationen aufweisen.

Obwohl wir nicht zwischen allen Zeitpunkten signifikante Konzentrationsunterschiede fanden, zeigt die graphische Darstellung doch, daß die Konzentrationen zu den Zeitpunkten keineswegs gleich sind, was im Sinne einer Biorhythmik interpretiert werden kann.

REINBERG berichtet über 9 gesunde junge Probanden (6 Männer - 3 Frauen), die einen circadianen und circannualen Rhythmus der Immunglobuline IgG, IgA und IgM aufwiesen (bei Elektroimmundiffusion-Methode), wobei sich die einzelnen Zeitpunkte allerdings sämtlich statistisch signifikant ( $p \leq 0,005$ ) unterschieden. Diese circadiane Acrophase findet sich zwischen 13 und 17 Uhr (123).

### 5.3. Immunglobuline im Speichel

IgA zeigt bei 14 Uhr einen maximalen, bei 2 Uhr einen minimalen Wert. Die Differenzen zwischen den einzelnen Zeitpunkten sind statistisch signifikant ( $p \leq 0,01$  und  $p \leq 0,05$ ), mit Ausnahme von 8 Uhr gegen 20 Uhr und 14 Uhr gegen 20 Uhr.

IgM hat um 20 Uhr den höchsten und um 2 Uhr seinen niedrigsten Wert. Die Sekretionsrate zu den einzelnen Zeitpunkten zeigen signifikante Unterschiede (zwischen 8 Uhr und 14 Uhr  $p \leq 0,05$ , ansonsten sämtlich  $p \leq 0,01$ ), lediglich zwischen 14 Uhr und 20 Uhr ergab sich keine Signifikanz.

In der Literatur wird bezüglich der Biorhythmik des IgA lediglich über diurnale Schwankungen des von der Nasenschleimhaut sezernierten IgA berichtet (70,112). PORTILLA (119) fand Konzentrationsunterschiede bei IgA im Gesamtspeichel bei morgendlicher, mittäglicher und abendlicher Messung.

Auch unsere Ergebnisse lassen den Schluß auf eine circadiane Rhythmik des IgA und des IgM zu.

#### 5.4. Speichelfluß

Um 20 Uhr zeigt die Speichelflußrate den höchsten, um 2 Uhr den niedrigsten Wert. Im Vergleich zum Zeitpunkt 2 Uhr haben alle anderen Zeitpunkte signifikant höhere Flußraten ( $p \leq 0,01$ ). In der Literatur ist die circadiane Biorhythmik des Speichelflußes gut gesichert (34,35,46,47,48).

Es bleibt die Frage offen, wie weit dieser Biorhythmus auf einer endogenen (hormonalen) Eigenaktivität beruht und inwiefern exogene Einflüsse (z.B. Lebens- und Essensgewohnheiten, Lichtstimuli etc.) die Speichelflußrate beeinflussen.

#### 5.5. Vergleich der männlichen Patienten mit Psoriasis mit den männlichen Kontrollpersonen.

Bezüglich der Immunglobuline G und M sowie der  $C_3$ -Komplementfraktion im Serum wie auch des IgM im Speichel fand sich zwischen Patienten und Kontrollen kein Unterschied, und zwar sowohl bei logarithmischer Analyse aller Proben ( $n \leq 50$ ) wie auch bei linearer Auswertung der Proben zu den Einzelzeitpunkten ( $n \leq 10$ ).

Die IgA-Konzentration im Serum von Patienten mit Psoriasis ist signifikant höher ( $p \leq 0,01$ ) als im Serum der Kontrollgruppe (logarithmische Auswertung  $n = 50$ ).

Im Speichel konnte bei logarithmischer Auswertung keine Differenz der IgA-Sekretion festgestellt werden, bei linearer Auswertung ergab sich eine signifikant höhere IgA-Sekretion bei den Patienten um 2 Uhr ( $p \leq 0,05$ ).

Die Möglichkeit, daß eine Schwankung der Speichelflußrate die Sekretion von IgA beeinflussen könnte, wurde mit in Betracht gezogen. Allerdings gab es keine Unterschiede in den Speichelflußraten von Patienten und Kontrollpersonen (vgl. Tab. 11).

Die Gruppe der Patienten mit Psoriasis unterscheidet sich bezüglich der Biorhythmik der Immunglobulinkonzentration im Speichel wie im Serum nicht von der Kontrollgruppe.

GILHOU (59) findet bei Patienten mit Psoriasis erhöhte Konzentrationen von IgG, IgA und IgE im Serum sowie eine Verminderung von IgA im Gesamtspeichel. OON (115) berichtet über eine Erhöhung des IgA im Parotisspeichel, wobei er allerdings nur eine Probe am Tag untersuchte.

Psoriasis vulgaris manifestiert sich nur sehr selten an der Mundschleimhaut (52). Möglicherweise besteht eine Beziehung zwischen den erhöhten IgA-Konzentrationen bei Psoriasis und der Funktion dieser Antikörper, die Schleimhaut zu schützen.

#### 5.6. Korrelation von Immunglobulinkonzentrationen im Serum und im Speichel sowie zwischen Speichelflußrate und Immunglobulinkonzentration im Speichel.

Die Immunglobulinkonzentrationen im Serum und im Speichel wurden gegeneinander in einer graphischen Darstellung aufgetragen und der Korrelationskoeffizient bestimmt. Dabei ergab sich eine negative, jedoch nicht signifikante Korrelation. Die Bildung der Immunglobuline im Serum und im Speichel unterliegt verschiedenen Einflüssen und Stimulationen. Dabei reagieren die Produktions- und Sekretions-Mechanismen in ihren jeweils verschiedenen Bereichen auf exogene Reize und werden dabei vom immunologischen System koordiniert. Dies mag erklären warum zwar eine negative, jedoch keine deutliche Abhängigkeit beider Systeme vorliegt.

Unsere Ergebnisse lassen vermuten, daß die Regulation der IgA-Spiegel im Serum und Speichel voneinander unabhängig erfolgt. CLAMAN (27) nimmt seit 1962 an, daß das IgA im Serum und das im Speichel aus verschiedenen Pools stammt.

Zwischen dem Speichelfluß und der Immunglobulinkonzentration im Speichel findet sich zu allen Einzelzeitpunkten eine negative Korrelation, für die Zeitpunkte 8 Uhr und 20 Uhr sogar eine signifikante ( $p \leq 0,05$ ).

## 6. Zusammenfassung

Bei 20 gesunden Probanden (10 männliche und 10 weibliche) und bei 10 Psoriasis-Patienten wurden alle 6 Stunden, unter einem 24-Stunden-Zyklus, die Immunglobulin-Konzentration im Serum (IgG, IgA, IgM), die Immunglobulin-Konzentration und -Sekretion im Parotisspeichel und die Speichelflußrate untersucht.

Der Parotisspeichel wurde im Schaffer-Kollektor gesammelt und daraus der Speichelfluß errechnet. Die Bestimmung von Immunglobulinen wurde mit dem Laser-Nephelometer gemessen.

Die Kriterien dieser Arbeit waren:

Die rhythmischen Schwankungen der Immunglobuline und Speichelflußrate; die Korrelation zwischen Immunglobulin-Konzentration im Serum und Speichel sowie zwischen Speichel-Immunglobulin und Speichelsekretion; die unterschiedlichen Parameter zwischen Gesunden und Psoriasis-Kranken.

Die graphischen Darstellungen von den Mittelwerten der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) im Serum sämtlicher Probanden und Patienten zeigen optisch tageszeitliche Unterschiede, Maximum und Minimum sind deutlich zu sehen.

Obwohl wir nicht zwischen allen Zeitpunkten in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede fanden, zeigen die Verlaufskurven doch, daß die Konzentrationen zu den verschiedenen Zeitpunkten keineswegs gleich sind. Die Möglichkeit einer Tagesperiodik ist gegeben, aber statistisch nicht zu sichern.

Die Immunglobulin-Sekretionsraten (IgA, IgM) im Speichel zeigen signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Zeitpunkten bei sämtlichen Kontrollpersonen.

Die Speichelflußrate über 24 Stunden zeigte keine konstanten Werte. Die gefundenen Tag-Nacht-Schwankungen befinden sich in Übereinstimmung mit dem in der Literatur beschriebenen circadianen Rhythmus.

Bei den Psoriatikern zeigen die Tagesschwankungen der Immunglobuline im Serum und im Speichel einen ähnlichen Verlauf wie bei den Kontrollpersonen.

Die IgA-Konzentration im Serum dieser Patienten ist signifikant höher ( $p \leq 0,01$ ) als bei der Kontrollgruppe (logarithmische Auswertung,  $n \leq 50$ ).

Im Speichel konnte bei logarithmischer Auswertung keine Differenz der IgA-Konzentrationen festgestellt werden, bei linearer Auswertung ergab sich eine signifikant höhere IgA-Konzentration bei den Patienten um 2 Uhr ( $p \leq 0,05$ ).

Die Immunglobulin-Konzentrationen im Serum und im Speichel wurden gegeneinander in einer graphischen Darstellung aufgetragen und der Korrelationskoeffizient bestimmt. Dabei ergab sich keine signifikante Korrelation. Es besteht somit keine deutliche Abhängigkeit beider Systeme.

Zwischen dem Speichelfluß und der Immunglobulin-Konzentration im Speichel findet sich um 8 Uhr und um 20 Uhr eine signifikante Relation ( $p \leq 0,05$ ). Die einzelnen Mechanismen reagieren unterschiedlich auf Störungen von außen, sind aber für das gemeinsame Ziel - Abwehr der Störungen - koordiniert. Eine Korrelation deutlichen Ausmaßes ergibt sich wahrscheinlich nur dann, wenn sich die einzelnen Systeme in einem gleichartig stimulierten Zustand befinden.

| NR. | MESSUNG VON |      |          | ZEITPUNKT |          |          |          |          |
|-----|-------------|------|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|
|     |             |      |          | B.00      | 14.00    | 10.00    | 2.00     | 8.00     |
| 1   | SE          | IG G | KONZENT. | 1193.700  | 1429.400 | 1450.500 | 1454.900 | 1077.400 |
| 1   | SE          | IG A | KONZENT. | 235.800   | 198.300  | 235.300  | 209.300  | 209.900  |
| 1   | SE          | IG M | KONZENT. | 133.300   | 160.300  | 186.000  | 173.100  | 143.100  |
| 1   | SP          |      | FLUSS    | 6.660     | 8.530    | 28.500   | 0.770    | 0.000    |
| 1   | SP          | IG A | KONZENT. | 13.600    | 22.800   | 10.200   | 40.700   | 12.000   |
| 1   | SP          | IG M | KONZENT. | 0.440     | 2.200    | 0.400    | 2.900    | 0.380    |
| 1   | SP          | IG A | SEKRET.  | 0.850     | 1.870    | 2.300    | 1.080    | 0.720    |
| 1   | SP          | IG M | SEKRET.  | 0.029     | 0.187    | 0.114    | 0.080    | 0.019    |
| 2   | SE          | IG G | KONZENT. | 1685.700  | 1606.800 | 1864.500 | 1485.400 | 1223.000 |
| 2   | SE          | IG A | KONZENT. | 369.000   | 283.600  | 293.500  | 253.700  | 273.100  |
| 2   | SE          | IG M | KONZENT. | 93.300    | 94.700   | 95.100   | 63.700   | 11.200   |
| 2   | SP          |      | FLUSS    | 19.400    | 45.200   | 30.500   | 1.890    | 30.300   |
| 2   | SP          | IG A | KONZENT. | 12.000    | 25.200   | 10.000   | 10.000   | 13.600   |
| 2   | SP          | IG M | KONZENT. | 0.740     | 1.250    | 1.640    | 1.300    | 0.470    |
| 2   | SP          | IG A | SEKRET.  | 2.320     | 11.300   | 6.500    | 0.180    | 4.000    |
| 3   | SE          | IG G | KONZENT. | 1185.900  | 1167.600 | 1213.500 | 1163.500 | 1517.600 |
| 3   | SE          | IG A | KONZENT. | 253.700   | 236.700  | 148.800  | 246.900  | 141.700  |
| 3   | SE          | IG M | KONZENT. | 72.000    | 63.400   | 67.500   | 62.200   | 75.300   |
| 3   | SP          |      | FLUSS    | 47.100    | 41.900   | 54.100   | 0.000    | 44.700   |
| 3   | SP          | IG A | KONZENT. | 17.000    | 16.200   | 11.400   | 0.000    | 18.700   |
| 3   | SP          | IG M | KONZENT. | 0.350     | 0.380    | 0.350    | 0.000    | 0.000    |
| 3   | SP          | IG A | SEKRET.  | 7.900     | 6.700    | 6.100    | 0.000    | 8.500    |
| 3   | SP          | IG M | SEKRET.  | 0.160     | 0.150    | 0.180    | 0.000    | 0.000    |
| 4   | SE          | IG G | KONZENT. | 1896.200  | 2069.900 | 2034.900 | 1303.700 | 1508.300 |
| 4   | SE          | IG A | KONZENT. | 279.900   | 367.600  | 357.900  | 266.700  | 302.100  |
| 4   | SE          | IG M | KONZENT. | 102.400   | 139.000  | 118.400  | 77.500   | 80.000   |
| 4   | SP          |      | FLUSS    | 60.600    | 61.400   | 78.800   | 8.200    | 75.300   |
| 4   | SP          | IG A | KONZENT. | 20.400    | 20.500   | 24.000   | 35.400   | 17.400   |
| 4   | SP          | IG M | KONZENT. | 0.700     | 1.800    | 1.200    | 1.300    | 1.100    |
| 4   | SP          | IG A | SEKRET.  | 12.000    | 12.000   | 18.400   | 2.900    | 13.500   |
| 4   | SP          | IG M | SEKRET.  | 0.420     | 1.090    | 0.940    | 0.100    | 0.000    |
| 5   | SE          | IG G | KONZENT. | 1488.300  | 1517.500 | 1080.700 | 981.100  | 1663.600 |
| 5   | SE          | IG A | KONZENT. | 218.500   | 272.800  | 217.900  | 176.300  | 756.100  |
| 5   | SE          | IG M | KONZENT. | 180.200   | 218.700  | 171.500  | 154.100  | 215.700  |
| 5   | SP          |      | FLUSS    | 67.100    | 50.000   | 33.300   | 24.200   | 45.700   |
| 5   | SP          | IG A | KONZENT. | 10.200    | 10.100   | 11.700   | 10.500   | 11.000   |
| 5   | SP          | IG M | KONZENT. | 0.700     | 0.700    | 1.400    | 1.500    | 0.700    |
| 5   | SP          | IG A | SEKRET.  | 6.500     | 5.000    | 3.800    | 2.500    | 0.700    |
| 5   | SP          | IG M | SEKRET.  | 0.460     | 0.350    | 0.460    | 0.400    | 0.450    |
| 6   | SE          | IG G | KONZENT. | 1145.400  | 1845.900 | 1093.800 | 1262.800 | 1348.100 |
| 6   | SE          | IG A | KONZENT. | 248.900   | 331.900  | 210.900  | 347.000  | 341.300  |
| 6   | SE          | IG M | KONZENT. | 144.500   | 176.600  | 121.400  | 131.700  | 170.000  |
| 6   | SP          |      | FLUSS    | 53.600    | 91.900   | 79.200   | 10.000   | 21.700   |
| 6   | SP          | IG A | KONZENT. | 8.800     | 10.200   | 8.800    | 8.500    | 10.000   |
| 6   | SP          | IG M | KONZENT. | 0.800     | 1.300    | 1.000    | 1.200    | 0.500    |
| 6   | SP          | IG A | SEKRET.  | 4.660     | 9.370    | 6.950    | 1.700    | 0.000    |
| 6   | SP          | IG M | SEKRET.  | 0.420     | 1.190    | 0.700    | 0.100    | 0.000    |
| 7   | SE          | IG G | KONZENT. | 1203.300  | 1369.400 | 2456.800 | 1283.600 | 1716.700 |
| 7   | SE          | IG A | KONZENT. | 170.000   | 179.300  | 261.000  | 176.300  | 135.000  |
| 7   | SE          | IG M | KONZENT. | 129.500   | 135.100  | 161.000  | 118.700  | 100.000  |
| 7   | SP          |      | FLUSS    | 57.400    | 85.100   | 48.200   | 5.600    | 1.100    |
| 7   | SP          | IG A | KONZENT. | 18.100    | 17.800   | 20.000   | 31.500   | 17.000   |
| 7   | SP          | IG M | KONZENT. | 0.600     | 0.720    | 0.980    | 1.910    | 1.100    |
| 7   | SP          | IG A | SEKRET.  | 10.300    | 15.100   | 9.400    | 1.940    | 2.100    |
| 7   | SP          | IG M | SEKRET.  | 0.340     | 0.610    | 0.470    | 0.100    | 0.100    |
| 8   | SE          | IG G | KONZENT. | 1700.000  | 1294.700 | 1399.300 | 1659.700 | 1529.600 |
| 8   | SE          | IG A | KONZENT. | 364.200   | 248.200  | 231.000  | 230.500  | 257.000  |
| 8   | SE          | IG M | KONZENT. | 149.800   | 95.800   | 99.700   | 123.500  | 100.000  |
| 8   | SP          |      | FLUSS    | 40.500    | 35.400   | 38.500   | 0.000    | 21.400   |
| 8   | SP          | IG A | KONZENT. | 11.900    | 14.600   | 6.100    | 0.000    | 11.000   |

| NR. | MESSUNG VON |      |          |  | ZEITPUNKTE |          |          |          |          |
|-----|-------------|------|----------|--|------------|----------|----------|----------|----------|
|     |             |      |          |  | 8.00       | 14.00    | 20.00    | 2.00     | 8.00     |
| 8   | SP          | IG M | KONZENT. |  | 0.820      | 1.100    | 1.590    | 0.000    | 0.640    |
| 8   | SP          | IG A | SEKRET.  |  | 4.800      | 5.100    | 2.100    | 0.000    | 2.800    |
| 8   | SP          | IG M | SEKRET.  |  | 0.330      | 0.380    | 0.560    | 0.000    | 0.150    |
| 9   | SE          | IG G | KONZENT. |  | 1460.100   | 1940.300 | 1830.000 | 1496.600 | 1603.400 |
| 9   | SE          | IG A | KONZENT. |  | 251.600    | 246.900  | 237.500  | 204.500  | 247.300  |
| 9   | SE          | IG M | KONZENT. |  | 123.600    | 138.100  | 125.200  | 111.800  | 122.700  |
| 9   | SP          |      | FLUSS    |  | 48.000     | 95.300   | 153.400  | 6.600    | 97.900   |
| 9   | SP          | IG A | KONZENT. |  | 15.000     | 19.200   | 10.200   | 22.400   | 10.800   |
| 9   | SP          | IG M | KONZENT. |  | 0.530      | 0.930    | 0.620    | 1.900    | 0.520    |
| 9   | SP          | IG A | SEKRET.  |  | 6.900      | 18.200   | 15.600   | 1.400    | 10.400   |
| 9   | SP          | IG M | SEKRET.  |  | 0.240      | 0.880    | 0.940    | 0.120    | 0.500    |
| 10  | SE          | IG G | KONZENT. |  | 1409.500   | 1507.900 | 1825.300 | 1231.900 | 1398.500 |
| 10  | SE          | IG A | KONZENT. |  | 230.900    | 227.300  | 211.000  | 198.700  | 242.400  |
| 10  | SE          | IG M | KONZENT. |  | 128.000    | 138.800  | 120.500  | 111.200  | 123.700  |
| 10  | SP          |      | FLUSS    |  | 48.000     | 54.000   | 56.900   | 5.800    | 52.500   |
| 10  | SP          | IG A | KONZENT. |  | 12.700     | 14.600   | 12.200   | 23.800   | 13.100   |
| 10  | SP          | IG M | KONZENT. |  | 0.690      | 1.100    | 1.000    | 1.700    | 0.740    |
| 10  | SP          | IG A | SEKRET.  |  | 6.100      | 7.890    | 6.900    | 1.300    | 6.870    |
| 10  | SP          | IG M | SEKRET.  |  | 0.330      | 0.590    | 0.570    | 0.098    | 0.380    |
| 11  | SE          | IG G | KONZENT. |  | 1716.000   | 1374.600 | 1608.700 | 1756.700 | 1620.100 |
| 11  | SE          | IG A | KONZENT. |  | 422.600    | 374.300  | 359.700  | 356.100  | 397.200  |
| 11  | SE          | IG M | KONZENT. |  | 115.600    | 105.300  | 101.700  | 104.400  | 112.400  |
| 11  | SP          |      | FLUSS    |  | 39.600     | 39.600   | 24.700   | 1.500    | 33.500   |
| 11  | SP          | IG A | KONZENT. |  | 18.000     | 24.000   | 20.000   | 0.000    | 15.600   |
| 11  | SP          | IG M | KONZENT. |  | 0.700      | 0.640    | 1.100    | 0.000    | 0.700    |
| 11  | SP          | IG A | SEKRET.  |  | 7.100      | 9.500    | 4.900    | 0.000    | 5.220    |
| 11  | SP          | IG M | SEKRET.  |  | 0.182      | 0.250    | 0.270    | 0.000    | 0.230    |
| 12  | SE          | IG G | KONZENT. |  | 1213.300   | 944.400  | 835.800  | 1039.500 | 1273.300 |
| 12  | SE          | IG A | KONZENT. |  | 380.100    | 313.000  | 341.400  | 289.100  | 329.500  |
| 12  | SE          | IG M | KONZENT. |  | 102.700    | 75.500   | 82.500   | 79.600   | 101.400  |
| 12  | SP          |      | FLUSS    |  | 111.700    | 66.100   | 152.200  | 6.250    | 87.500   |
| 12  | SP          | IG A | KONZENT. |  | 4.000      | 6.100    | 3.200    | 28.000   | 3.300    |
| 12  | SP          | IG M | KONZENT. |  | 0.330      | 0.300    | 0.300    | 0.400    | 0.360    |
| 12  | SP          | IG A | SEKRET.  |  | 4.400      | 4.030    | 4.900    | 1.750    | 2.800    |
| 12  | SP          | IG M | SEKRET.  |  | 0.360      | 0.190    | 0.300    | 0.020    | 0.310    |
| 13  | SE          | IG G | KONZENT. |  | 1480.400   | 1232.800 | 1331.500 | 1164.500 | 1473.200 |
| 13  | SE          | IG A | KONZENT. |  | 95.500     | 77.900   | 97.100   | 86.300   | 99.100   |
| 13  | SE          | IG M | KONZENT. |  | 107.100    | 107.100  | 102.000  | 96.700   | 120.100  |
| 13  | SP          |      | FLUSS    |  | 12.900     | 31.300   | 33.800   | 7.200    | 24.600   |
| 13  | SP          | IG A | KONZENT. |  | 15.700     | 23.600   | 40.800   | 64.000   | 19.500   |
| 13  | SP          | IG M | KONZENT. |  | 0.270      | 0.440    | 0.310    | 0.850    | 0.480    |
| 13  | SP          | IG A | SEKRET.  |  | 2.020      | 7.440    | 13.790   | 4.600    | 4.800    |
| 13  | SP          | IG M | SEKRET.  |  | 0.030      | 0.130    | 0.104    | 0.061    | 0.110    |
| 14  | SE          | IG G | KONZENT. |  | 1408.700   | 1628.500 | 1420.600 | 1322.000 | 1768.300 |
| 14  | SE          | IG A | KONZENT. |  | 201.500    | 225.300  | 206.900  | 206.900  | 243.000  |
| 14  | SE          | IG M | KONZENT. |  | 142.100    | 172.000  | 147.900  | 150.300  | 203.400  |
| 14  | SP          |      | FLUSS    |  | 8.170      | 29.400   | 90.000   | 4.700    | 21.700   |
| 14  | SP          | IG A | KONZENT. |  | 19.000     | 7.800    | 8.500    | 22.000   | 7.500    |
| 14  | SP          | IG M | KONZENT. |  | 1.300      | 1.000    | 0.800    | 0.800    | 0.700    |
| 14  | SP          | IG A | SEKRET.  |  | 1.530      | 2.290    | 7.650    | 1.000    | 1.620    |
| 14  | SP          | IG M | SEKRET.  |  | 0.105      | 0.290    | 0.720    | 0.030    | 0.150    |
| 15  | SE          | IG G | KONZENT. |  | 1417.000   | 1719.000 | 1381.000 | 1542.000 | 1770.000 |
| 15  | SE          | IG A | KONZENT. |  | 199.600    | 264.200  | 209.900  | 208.900  | 264.200  |
| 15  | SE          | IG M | KONZENT. |  | 174.300    | 189.700  | 162.400  | 172.900  | 209.000  |
| 15  | SP          |      | FLUSS    |  | 37.600     | 76.200   | 79.300   | 11.900   | 40.400   |
| 15  | SP          | IG A | KONZENT. |  | 4.200      | 7.800    | 4.800    | 6.600    | 7.200    |
| 15  | SP          | IG M | KONZENT. |  | 0.800      | 0.900    | 0.900    | 0.900    | 1.100    |
| 15  | SP          | IG A | SEKRET.  |  | 1.500      | 2.900    | 3.800    | 0.780    | 2.900    |
| 15  | SP          | IG M | SEKRET.  |  | 0.300      | 0.680    | 0.710    | 0.107    | 0.440    |
| 16  | SE          | IG G | KONZENT. |  | 1661.000   | 1664.000 | 1351.000 | 1543.000 | 1700.000 |

| NR. | MESSUNG VON |      |          | ZEITPUNKT |          |          |          |          |
|-----|-------------|------|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|
|     |             |      |          | 8.00      | 13.00    | 18.00    | 23.00    | 0.00     |
| 16  | SE          | IG A | KONZENT. | 283.700   | 316.300  | 311.300  | 273.900  | 291.400  |
| 16  | SE          | IG M | KONZENT. | 188.000   | 237.900  | 181.300  | 169.900  | 201.100  |
| 16  | SP          |      | FLUSS    | 18.600    | 30.500   | 21.300   | 9.300    | 19.600   |
| 16  | SP          | IG A | KONZENT. | 10.200    | 9.900    | 11.300   | 10.400   | 8.400    |
| 16  | SP          | IG M | KONZENT. | 1.200     | 1.200    | 1.200    | 1.000    | 0.200    |
| 16  | SP          | IG A | SEKRET.  | 1.800     | 2.900    | 2.10     | 0.930    | 0.100    |
| 16  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0.180     | 0.300    | 0.200    | 0.200    | 0.100    |
| 17  | SE          | IG G | KONZENT. | 993.400   | 1143.600 | 111.300  | 1127.300 | 1121.300 |
| 17  | SE          | IG A | KONZENT. | 186.100   | 207.000  | 169.000  | 181.700  | 171.300  |
| 17  | SE          | IG M | KONZENT. | 114.400   | 124.000  | 10.200   | 109.600  | 109.700  |
| 17  | SP          |      | FLUSS    | 45.600    | 26.900   | 23.100   | 5.300    | 50.300   |
| 17  | SP          | IG A | KONZENT. | 4.800     | 24.000   | 23.000   | 17.400   | 3.700    |
| 17  | SP          | IG M | KONZENT. | 0.620     | 0.900    | 1.600    | 1.300    | 0.600    |
| 17  | SP          | IG A | SEKRET.  | 2.180     | 6.450    | 5.630    | 0.920    | 1.380    |
| 17  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0.280     | 0.240    | 0.350    | 0.068    | 0.330    |
| 18  | SE          | IG G | KONZENT. | 1960.100  | 1814.000 | 1751.300 | 1773.600 | 1602.000 |
| 18  | SE          | IG A | KONZENT. | 214.000   | 150.400  | 191.500  | 189.500  | 151.400  |
| 18  | SE          | IG M | KONZENT. | 141.700   | 124.300  | 146.300  | 145.000  | 117.800  |
| 18  | SP          |      | FLUSS    | 30.500    | 33.400   | 55.000   | 0.000    | 32.400   |
| 18  | SP          | IG A | KONZENT. | 20.400    | 21.600   | 2.400    | 0.000    | 19.000   |
| 18  | SP          | IG M | KONZENT. | 0.800     | 1.400    | 1.000    | 0.000    | 0.800    |
| 18  | SP          | IG A | SEKRET.  | 6.000     | 7.000    | 4.600    | 0.000    | 6.000    |
| 18  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0.240     | 0.460    | 0.550    | 0.000    | 0.250    |
| 19  | SE          | IG G | KONZENT. | 1202.200  | 1290.300 | 1214.900 | 1567.100 | 1523.600 |
| 19  | SE          | IG A | KONZENT. | 283.900   | 293.500  | 253.700  | 348.500  | 325.800  |
| 19  | SE          | IG M | KONZENT. | 180.300   | 192.600  | 164.900  | 216.900  | 214.300  |
| 19  | SP          |      | FLUSS    | 160.000   | 54.100   | 145.600  | 4.410    | 14.600   |
| 19  | SP          | IG A | KONZENT. | 7.600     | 7.900    | 7.200    | 21.500   | 8.100    |
| 19  | SP          | IG M | KONZENT. | 0.610     | 1.500    | 1.400    | 0.630    | 0.550    |
| 19  | SP          | IG A | SEKRET.  | 1.200     | 4.260    | 10.400   | 0.940    | 1.130    |
| 19  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0.090     | 0.810    | 1.400    | 0.027    | 0.077    |
| 20  | SE          | IG G | KONZENT. | 973.000   | 952.900  | 1036.300 | 840.800  | 818.400  |
| 20  | SE          | IG A | KONZENT. | 136.100   | 117.900  | 122.600  | 105.700  | 122.300  |
| 20  | SE          | IG M | KONZENT. | 90.000    | 98.000   | 104.200  | 78.100   | 98.000   |
| 20  | SP          |      | FLUSS    | 10.180    | 7.400    | 35.000   | 4.600    | 30.600   |
| 20  | SP          | IG A | KONZENT. | 26.400    | 9.000    | 17.400   | 12.600   | 9.600    |
| 20  | SP          | IG M | KONZENT. | 5.900     | 4.800    | 1.000    | 1.500    | 1.000    |
| 20  | SP          | IG A | SEKRET.  | 2.600     | 0.660    | 5.900    | 0.570    | 2.880    |
| 20  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0.590     | 0.350    | 0.350    | 0.069    | 0.300    |
| 21  | SE          | IG G | KONZENT. | 1233.500  | 1124.300 | 1103.800 | 860.900  | 1337.100 |
| 21  | SE          | IG A | KONZENT. | 454.000   | 352.000  | 457.800  | 387.600  | 467.400  |
| 21  | SE          | IG M | KONZENT. | 139.000   | 99.700   | 101.100  | 111.000  | 122.000  |
| 21  | SP          |      | FLUSS    | 93.800    | 52.600   | 69.200   | 2.000    | 56.700   |
| 21  | SP          | IG A | KONZENT. | 24.000    | 35.000   | 13.000   | 46.000   | 8.800    |
| 21  | SP          | IG M | KONZENT. | 0.340     | 0.560    | 0.440    | 7.300    | 0.240    |
| 21  | SP          | IG A | SEKRET.  | 22.300    | 18.200   | 8.900    | 0.920    | 4.900    |
| 21  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0.310     | 0.290    | 0.300    | 0.140    | 0.130    |
| 22  | SE          | IG G | KONZENT. | 1217.300  | 1526.300 | 1599.200 | 1373.000 | 1352.100 |
| 22  | SE          | IG A | KONZENT. | 184.100   | 183.300  | 204.900  | 193.300  | 146.900  |
| 22  | SE          | IG M | KONZENT. | 135.400   | 139.000  | 139.000  | 135.900  | 114.000  |
| 22  | SP          |      | FLUSS    | 150.000   | 30.400   | 75.200   | 3.000    | 171.400  |
| 22  | SP          | IG A | KONZENT. | 12.000    | 28.000   | 18.000   | 40.700   | 16.600   |
| 22  | SP          | IG M | KONZENT. | 0.340     | 0.370    | 0.360    | 6.400    | 0.810    |
| 22  | SP          | IG A | SEKRET.  | 18.000    | 8.000    | 13.500   | 1.200    | 27.000   |
| 22  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0.510     | 0.110    | 0.270    | 0.019    | 1.300    |
| 23  | SE          | IG G | KONZENT. | 813.400   | 791.800  | 735.600  | 732.000  | 784.600  |
| 23  | SE          | IG A | KONZENT. | 237.500   | 254.400  | 237.500  | 250.400  | 278.200  |
| 23  | SE          | IG M | KONZENT. | 51.900    | 46.400   | 46.400   | 42.400   | 49.900   |
| 23  | SP          |      | FLUSS    | 75.000    | 62.400   | 70.000   | 24.900   | 69.500   |
| 23  | SP          | IG A | KONZENT. | 4.000     | 6.100    | 3.000    | 25.900   | 3.600    |

| NR. | MESSUNG VON |      |          | Z E I T P U N K T E |          |          |          |          |
|-----|-------------|------|----------|---------------------|----------|----------|----------|----------|
|     |             |      |          | 0,00                | 14,00    | 20,00    | 2,00     | 8,00     |
| 22  | SP          | IG M | KONZENT. | 0,600               | 0,620    | 0,580    | 0,430    | 0,510    |
| 23  | SP          | IG A | SEKRET.  | 3,000               | 3,800    | 2,100    | 6,400    | 2,500    |
| 23  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0,450               | 0,380    | 0,400    | 1,070    | 0,350    |
| 24  | SE          | IG G | KONZENT. | 1470,000            | 2028,000 | 1578,000 | 1379,000 | 1492,300 |
| 24  | SE          | IG A | KONZENT. | 237,400             | 267,100  | 328,900  | 185,900  | 212,900  |
| 24  | SE          | IG M | KONZENT. | 103,000             | 101,700  | 171,200  | 147,900  | 160,300  |
| 24  | SP          |      | FLUSS    | 15,800              | 34,000   | 20,000   | 5,100    | 24,500   |
| 24  | SP          | IG A | KONZENT. | 26,200              | 49,000   | 45,700   | 61,000   | 34,000   |
| 24  | SP          | IG M | KONZENT. | 0,600               | 1,400    | 2,400    | 4,300    | 1,300    |
| 24  | SP          | IG A | SEKRET.  | 4,100               | 13,100   | 9,100    | 3,100    | 8,300    |
| 24  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0,090               | 0,470    | 0,480    | 0,240    | 0,310    |
| 25  | SE          | IG G | KONZENT. | 1001,000            | 1309,700 | 960,700  | 846,000  | 1157,800 |
| 25  | SE          | IG A | KONZENT. | 300,200             | 238,300  | 260,800  | 207,900  | 263,200  |
| 25  | SE          | IG M | KONZENT. | 29,800              | 37,400   | 47,500   | 31,300   | 51,300   |
| 25  | SP          |      | FLUSS    | 31,600              | 33,300   | 58,180   | 2,720    | 28,330   |
| 25  | SP          | IG A | KONZENT. | 14,500              | 17,300   | 11,100   | 39,200   | 13,200   |
| 25  | SP          | IG M | KONZENT. | 0,820               | 0,910    | 0,510    | 2,600    | 0,470    |
| 25  | SP          | IG A | SEKRET.  | 4,590               | 5,760    | 8,450    | 1,030    | 3,730    |
| 25  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0,190               | 0,300    | 0,290    | 0,070    | 0,133    |
| 26  | SE          | IG G | KONZENT. | 1417,100            | 1570,800 | 1818,200 | 1439,200 | 1625,100 |
| 26  | SE          | IG A | KONZENT. | 591,300             | 425,100  | 549,700  | 433,700  | 467,300  |
| 26  | SE          | IG M | KONZENT. | 107,900             | 144,600  | 150,700  | 98,800   | 132,900  |
| 26  | SP          |      | FLUSS    | 54,500              | 40,100   | 34,800   | 4,200    | 23,700   |
| 26  | SP          | IG A | KONZENT. | 24,400              | 45,900   | 36,300   | 67,000   | 46,900   |
| 26  | SP          | IG M | KONZENT. | 0,780               | 0,710    | 1,000    | 8,300    | 0,770    |
| 26  | SP          | IG A | SEKRET.  | 13,100              | 18,000   | 12,000   | 2,800    | 10,900   |
| 26  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0,420               | 0,280    | 0,340    | 0,340    | 0,180    |
| 27  | SP          |      | FLUSS    | 55,000              | 20,000   | 28,000   | 4,800    | 38,700   |
| 27  | SP          | IG A | KONZENT. | 26,700              | 54,000   | 37,900   | 52,000   | 30,700   |
| 27  | SP          | IG M | KONZENT. | 1,100               | 3,000    | 0,840    | 4,900    | 0,600    |
| 27  | SP          | IG A | SEKRET.  | 14,600              | 10,800   | 10,600   | 2,500    | 11,800   |
| 27  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0,640               | 0,600    | 0,230    | 0,230    | 0,230    |
| 27  | SE          | IG G | KONZENT. | 1485,000            | 1458,100 | 1109,700 | 1304,500 | 1304,500 |
| 27  | SE          | IG A | KONZENT. | 286,500             | 227,100  | 212,400  | 238,700  | 228,300  |
| 27  | SE          | IG M | KONZENT. | 87,500              | 69,600   | 72,600   | 85,300   | 77,400   |
| 28  | SE          | IG G | KONZENT. | 1771,200            | 1734,200 | 1640,200 | 1667,800 | 1803,900 |
| 28  | SE          | IG A | KONZENT. | 343,200             | 348,900  | 340,100  | 506,600  | 332,700  |
| 28  | SE          | IG M | KONZENT. | 68,200              | 65,600   | 115,000  | 80,200   | 62,800   |
| 28  | SP          |      | FLUSS    | 47,500              | 50,500   | 56,900   | 3,660    | 52,800   |
| 28  | SP          | IG A | KONZENT. | 16,100              | 23,500   | 26,600   | 34,500   | 13,100   |
| 28  | SP          | IG M | KONZENT. | 1,300               | 1,100    | 0,920    | 5,100    | 0,920    |
| 28  | SP          | IG A | SEKRET.  | 7,600               | 11,800   | 15,100   | 1,260    | 6,910    |
| 28  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0,610               | 0,550    | 0,520    | 0,180    | 0,480    |
| 29  | SE          | IG G | KONZENT. | 1537,700            | 1928,800 | 1743,400 | 1715,900 | 1619,500 |
| 29  | SE          | IG A | KONZENT. | 196,100             | 185,700  | 190,000  | 181,700  | 198,900  |
| 29  | SE          | IG M | KONZENT. | 171,200             | 218,600  | 244,900  | 212,200  | 223,100  |
| 29  | SP          |      | FLUSS    | 55,000              | 67,700   | 116,000  | 19,300   | 55,330   |
| 29  | SP          | IG A | KONZENT. | 6,900               | 5,000    | 4,200    | 44,500   | 6,800    |
| 29  | SP          | IG M | KONZENT. | 0,620               | 0,420    | 0,610    | 4,800    | 0,640    |
| 29  | SP          | IG A | SEKRET.  | 3,790               | 3,380    | 4,870    | 8,610    | 3,760    |
| 29  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0,340               | 0,280    | 0,700    | 0,920    | 0,350    |
| 30  | SE          | IG G | KONZENT. | 992,200             | 1059,500 | 1018,500 | 1044,100 | 1211,100 |
| 30  | SE          | IG A | KONZENT. | 588,100             | 492,200  | 618,700  | 368,600  | 604,400  |
| 30  | SE          | IG M | KONZENT. | 119,500             | 118,900  | 117,600  | 85,600   | 95,800   |
| 30  | SP          |      | FLUSS    | 26,600              | 65,490   | 80,450   | 7,460    | 58,180   |
| 30  | SP          | IG A | KONZENT. | 13,700              | 19,200   | 18,700   | 40,600   | 11,700   |
| 30  | SP          | IG M | KONZENT. | 0,620               | 0,630    | 0,700    | 6,400    | 0,730    |
| 30  | SP          | IG A | SEKRET.  | 6,550               | 12,500   | 15,000   | 3,000    | 6,790    |
| 30  | SP          | IG M | SEKRET.  | 0,110               | 0,410    | 0,560    | 0,470    | 0,420    |

## Literatur:

1. ABELSON, D., MANDEL, I.D., KARMIOŁ, M.: Salivary Studies in Alcoholic Cirrhosis. Oral Surg. 41, 188 (1976)
2. ARNE, J.: Acta Odontologica Scandin. 21, 35 (1963)
3. ASCHOFF, J.: Zirkadiane Rhythmen des Menschen. In: Biologische Rhythmen. Einflüsse auf individuelle Aktionen und Reaktionen. EDITIO CANTOR Aulendorf 1979
4. BATSAKIS, J.G., McWHIRTER, J.D.: Nonneoplastic Diseases of the Salivary Glands. Amer. J.Gastroenter. 57, 226 (1972)
5. BATZRI, S., SELINGER, Z.: Enzyme secretion mediated by the epinephrine beta-receptor in rat parotid slice. J. Bio. Chem. 248, 356 (1973)
6. BATZRI, S., SELINGER, Z., SCHRAMM, M., ROBINOVITCH, M.R.: Potassium release mediated by the epinephrine alpha-receptor in rat parotid slices. J. Biol. Chem. 248, 361 (1973)
7. BEELEY, J.A., CHISOLM, M.D.: Sarcoidosis with salivary gland involvement; Biochemical studies on parotid saliva. J. Lab. Clin. Med. 88, 276 (1976)
8. BELDING, M.E., KLEBANOFF, S.J.: Peroxidase mediated virucidal. Science 167, 195-196 (1970)
9. BEN-ARYEH, H., GUTMAN, D., SZARGEL, R., LAUFER, D.: Effects of irradiation saliva in cancer patients. Int. J. Oral Surgery 4, 205 (1975)
10. BENNETH, M.F.: Geomagnetism and circadian activity in earthworms. In: Chronobiology (Hrsg. L.E. Sheving, F. Halberg, J.E. Pauly) p. 700 - 702. Thieme Verlag Stuttgart 1974
11. BHOOLA, K.D., McNICHOL, N.W., OLIVER, S., FORAN, J.: Changes in salivary enzymes in patients with sarcoidosis. N. Eng. J. Med. 281, 877 (1969)
12. BIOLOGISCHE RHYTHMEN. Einflüsse auf individuelle Aktionen und Reaktionen. EDITIO CANTOR Aulendorf. Deidesheimer Gespräch 22./23. April 1978
13. BLOMFIELD, J., WARTON, K.L., BROWN, J.M.: Flow rate and the inorganic components of submandibular salivary in cystic fibrosis. Arch. Dis. Child. 48, 267 (1977)

14. BLOMFIELD, J., DASCALU, J., VANLENNER, E.W., BROWN, J.M.: Hypersecretion of zymogen granules in the pathogenesis of cystic fibrosis.  
Gut 4, 558 (1978)
15. BOAT, T.F., WIESMAN, U.N., PALLAVICINI, J.C.: Purification and properties of the calcium presipitable protein in submaxillary saliva of normal and cystic fibrosis subjects.  
Pediatr. Res. 8, 531 (1974)
16. BRANDTZAEG, P.: Arch. oral Biol. 16, 1295 (1971)
17. BRANDTZAEG, P.: Mucosal and glandular distribution of immunoglobulin components. Immunohistochemistry with a cold ethanol-fixation technique.  
Immunology 26, 1101-1114 (1974)
18. BRANDTZAEG, P.: Synthesis and secretion of secretory immunoglobulins: With special reference of dental disease.  
J. Dent. Res. Special Issue C. 55, (1976)
19. BROWN, A.M., LALLY, E.T., FRANKEL, A.: The association of the IgA levels of serum and whole saliva with the progression of oral cancer.  
Cancer, April 1975
20. BROWN, A.M., LALLY, E., FRANKEL, A.: IgA and IgG content of the saliva and serum of oral cancer patient.  
Arch. Oral Biol. 20, (1975)
21. BROWN, L.R., DREIZEN, S., RIDER, L.J.: The effect of radiation induced xerostoma on saliva and serum lysozyme and immunoglobulin levels.  
Oral Surgery 41, 83 (1976)
22. CHERNICK, W.S., BARBERO, G.J., PARKINS, F.M.: Studies on submaxillary saliva in cystic fibrosis.  
J. Pediatr. 59, 890 (1968)
23. CHILLA, R., AROLD, R.: Über Sekretionsmechanismen der Ohrspeicheldrüse und deren medikamentöse Beeinflussung.  
HNO (Berl.) 23, 299 (1975)
24. CHISOLM, O.M., LYELL, A., HAROON, T.S., MASON, D.K., BEELEY, J.: Salivary gland function in sarcoidosis.  
Oral Surg. 31, 766 (1971)
25. CHISOLM, O.M., BEELEY, J.A., MASON, D.K.: Salivary proteins in Sjögren's syndrome: separation by isoelectric focusing in acrylamide gels.  
Oral Surg. 35, 620 (1977)

26. CIMASONI, G., ISHIKAWA, I., JACCARD, F.: Enzyme activity in the gingival crevice. In: The Borderland between Caries and Periodontal Disease. (Hrsg. T. Lehner). p. 13-41. Academic Press, London, 1977
27. CLAMAN, H.N., MERILL, D.A., HAKTLEY, T.F.: Salivary immunoglobulins. Normal adult values and dissociation between serum and salivary levels. J. Allergy, September 1967
28. COHEN, B., LOGOTHEROPOULOS, J.H., MYANT, N.B.: Autoradiographic localisation of iodine-131 in the salivary glands of the hamster. Nature 176, 1268 (1955)
29. CONNER, S., IRANPOUR, B., MILLS, J.: Alteration in parotid salivary flow in diabetes mellitus. Oral Surgery 30, 55 (1970)
30. CONORY, R.T.W.L., MILLS, J.D.: Human circadian rhythms. J. and A. Churchill, London 1970
31. CRAWFORD, S.M.: Minor salivary glands as a major source of secretory immunoglobulin A in the human oral cavity. Science 190, 1206-1209 (1975)
32. CURBY, W.A.: Device for collection of human parotid saliva. J. Lab. Clin. Med. 41, 493 (1953)
33. DAWES, C.: Some characteristics of parotid and submandibular salivary proteins. Archs. Oral Biol. 10, 269 (1965)
34. DAWES, C., ONG, B.Y.: Circadian rhythms in the flow rate and proportional contribution of parotid to whole saliva volume in man. Archs. Oral Biol. 18, 1145 (1973)
35. DAWES, C., ONG, B.Y.: Circadian rhythms in the concentrations of protein and the main electrolytes in human unstimulated parotid saliva. Arch. Oral Biol. 18, 1233 (1973)
36. DAWES, C., WOOD, C.M.: The composition of human lip mucous gland secretions. Archs. Oral Biol. 18, 343 (1973)
37. DESOS, L., LAMBERT, R., MINAIRE, Y.: Comparison of human salivary secretion in health and chronic pancreatitis. Digestion 9, 76 (1973)
38. DISANT'AGNESE, P.A., DARLING, R.C., PERERA, G.A., SHEA, E.: Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics 12, 549 (1953)

39. DISANT'AGNESE, P.A., DAVIS, P.B.: Research in cystiv fibrosis.  
N. Engl. J. Med. 295, 481, 534, 593 (2976)
40. DREIZEN, S., BROWN, L.R., HANDLER, S., LEVY, B.M.: Radiation induced xerostomia in cancer patients. Effect on salivary and serum electrolytes.  
Cancer 38, 273 (1976)
41. DREIZEN, S., DALEY, T.E., DRANE, J.B., BROWN, L.R.: Oral complications of cancer therapy.  
Postgraduate Med. 61, 85 (1977)
42. EICHNER, H., EICHNER, V., MUENZEL, M., HOCHSTRASSER, K.: Menschliches Parotissekret im Vergleich zur Flußrate und Gesamtproteinausscheidung bei fraktionierter Ruhe und Reizabnahme.  
Laryngol. Rhinol. Otol. 54, 554 (1975)
43. ENEROTH, C.M., HENRIKSON, C.O., JAKOBSON, P.A.: Pre-irridation qualities of a parotid gland predicting the grade of functional disturbance by radiotherapy.  
Acta Otolaryngol. 74, 436 (1972)
44. ERICSON, S.: An investigation of human parotid saliva secretion rate in response to different type of stimulation.  
Archs. Oral Biol. 14, 591 (1969)
45. ERICSON, T.: A possible role for salivary lectins in the early stages of plaque formation.  
Eur. Organ. for Carries Research Meeting, London, 1974
46. FERGUSON, D.B., FORT, A., ELLIOT, A.L., POTTS, A.: Circadian rhythms in human parotid saliva flow rate and composition.  
Archs. Oral Biol. 18, 1155 (1973)
47. FERGUSON, D.B., FORT, A.: Circadian variations in human resting submandibular saliva flow rate and composition.  
Arch. Oral Biol. 19, 47 (1974)
48. FERGUSON, D.B., BOTCHWAY, C.A.: Circadian variations in flow rate and composition of human stimulated submandibular saliva.  
Archs. Oral Biol. 24, 433 (1979)
49. FISCHER, C.J., WYSHAK, G.W., WEISBERGER, D.: Sjögren's Syndrome; Electrophoresis and immunological observations on serum and salivary proteins of Man.  
Archs. Oral Biol. 13, 257 (1968)
50. FRANCOIS, R., GUEST, G.: Soc. Biol. Lyon. 700 (1953)

51. FRIEMEL, H., BROCK, L.: Grundlagen der Immunologie.  
Taschentext 21. Verlag Chemie - Physik Verlag, 1974
52. GARDNER, A.F.: Pathology of oral manifestations of systemic diseases.  
Hafner Publish. Company, New York, 1972
53. GIBBONS, R.J.: Bacterial adherence and antibodies in the immunoglobulin A system. In: Mestecky J. and Lawton, A.R. (eds.) New York, Plenum Press 1974
54. GIERSE, A.: Quoniam sit ratio caloris organici. Diss. Halle, zit. n. Aschoffm J.: Der Tagesgang der Körpertemperatur beim Menschen.  
Klin. Wschr. 33, 545 (1955)
55. GORDON, B.L.: Lo esencial de la inmunologia.  
El manual Moderna S.A., Mexico 1975
56. GRIMMEL, K., ROSSBACH, G., KASPER, H.: Amylase activity of parotid saliva in acute and chronic pancreatitis.  
Acta Hepato-Gastroenterol. 23, 334 (1976)
57. GROSS, A., SETTERSTROM, J.A., SANDRA, M.D., von SWOL, R.L.: Immunoglobulins in periodontal tissue.  
J. Periodontol. Nov. 1979
58. GUGLER, E., PALLACIVINI, J.D., SWERELow, N., DIZANT'AGNESE, P.A.: The role of calcium in submaxillary saliva of patients with cystic fibrosis.  
J. Pediat. 71, 585 (1967)
59. GUILHOU, J.J., CLOT, J., MEYNADIER, J., LAPINSKI, H.: Immunological aspects of psoriasis.  
Brit. J. Derm. 94, 501 (1976)
60. HALBERG, F.: Temporal coordination of physiologic functions. In: Biol. clocks, Cold spr. Harb. Fuant: Biol. 25, 289 (1960)
61. HALBERG, F., JUNG KEUN LEE: Glossary of selected chronobiology terms. In: Chronobiology (Hrsg. Sheving, L.E., Halberg, F., Pauly, J.E.). Thieme Verlag, Stuttgart 1974
62. HALL, H.D.: Metrecal - Induced changes in human saliva. Proc. Soc. Expt. Biol. Med., 124, 532 (1967)
63. HARTTINGH, J., HO, E.: The concentration of proteins in human gingival crevicular fluid.  
J. Periodontal Res. 15, 90 (1980)
64. HELLBRÜGGE, T., PECHSTEIN, J., ULLNER, R., REINDL, K.: Zum Verständnis der Periodik-Analyse in der Medizin. Fortschr. Med. 85, 289 (1967)

65. HENRIQUEZ, B.L.: Acinar duct transport in dogs submaxillary salivary gland. Abstracts.  
J. Dent. Res. 40, 719 (1961)
66. HERZBERG, S.M., WHITE, C., WOLF, R.O.: Characterization of salivary protein patients with Sjögren's syndrome.  
Oral Surg. 36, 814 (1973)
67. HOBART, M.J., McCONNELL, I.: The immune system. Blackwell Scientific Publications, London, 1975
68. HOLMBERG, K., KILLANDER, J.: Quantitative determination of immunoglobuline (IgG, IgA and IgM) and identification of IgA-type in the gingival fluid.
69. HOSHIZAKI, T.: Biorhythms of a nonhuman primate in space. In: Chronobiology (Hrsg. Sheving, L.E., Halberg, F., Pauly, J.E.), p. 424-428. Thieme Verlag, Stuttgart 1974
70. HUGES, E.C., JOHNSON, R.L., WHITSKER, C.W.: Circadian rhythmic aspect of secretory immunoglobulin A. In: Chronobiology in Allergy and Immunology. (Hrsg.) J.P. McGovern, M.H. Smolensky. Alain Reinberg - Charles C. Thomas, 1977
71. JACOBSON, F.L.: Xerostoma (Sjögren's syndrome) associated with unusual dental caries.  
Oral Surg. 21, 34 (1966)
72. JANOSSY, G., GREAVES, M.F.: Lymphocyte activation II. Discriminating stimulation of lymphocyte subpopulations by phytoantigens heterologous anti-lymphocytic sera.  
Clin. Exper. Immunol. 10, 525 (1972)
73. KAKIZAKI, G., NOTO, N., SAITO, T., FUJIWARA, Y., OHIZUMI, T., SOENO, T., ISHIDATE, T.: Laboratory diagnosis test for pancreatic disorders by examination of parotid saliva.  
Tohoku J. Exp. Med. 109, 121 (1973)
74. KHAN, M., LITT, M., KWART, H., ROSENBLUND, M.: Measurement of colloid zeta potential as a test for cystic fibrosis secretion factor.  
Texas Rep. Biol. Med. 31, 665 (1973)
75. KING, J.R., FANRER, D.S.: Biochronometry and Bird Migration. General Perspective. In: Chronobiology (Hrsg. L.E. Sheving, F. Halberg, J.E. Pauly). p. 625. Thieme Verlag, Stuttgart, 1974
76. KJELLMAN, O.: Secretion rate and buffering action of whole mixed saliva in subjects with insulin-treated diabetes mellitus.  
Odontol. Revy 21, 1 (1970)

77. KLEINBURG, I.: Regulation of the acid base metabolism of the dento-gingival plaque and its relation to dental caries and periodontal disease.  
Int. Dent. J. 20, 451 (1970)
78. KLEITMAN, N.: Sleep und Wakefulness. Univ. of Chicago Press, Chicago
79. KORSTUD, F.R., BRANDTZAEG, P.: Immunology 39, 129 (1980)
80. KOUKKARI, W.L., Rhythmic movements of "Albizzia Julibrissin" dinnules. In: Chronobiology (Hrsg. L.E. Sheving, F. Halberg, J.E. Pauly). p. 676. Thieme Verlag, Stuttgart 1974
81. KRAUS, F.W., MESTECKY, J.: Immunohistochemical localization of amylase, lysozyme and immunoglobulins in the human parotid gland.  
Arch. Oral Biol. 16, 781 (1971)
82. LALLY, E.T., BAEHNI, P.C., McARTHUR, W.P.: Local immunoglobulin synthesis in periodontal diseases.  
J. Period. Res. 15, 159 (1980)
83. LANDMAN, A.D., STANFORD, L.M., HOWLAND, B.E., DAWES, C., PRITCHARD, E.T.: Testosterone in human saliva.  
Experientia 32, 940 (1976)
84. LASHLEY, K.S.: Reflex secretion of the human parotid gland.  
J. exp. Psychol. 1, 461 (1916)
85. LEHNER, T.: The borderland between caries and periodontal disease.  
Academic Press, London 1977
86. LOJOS, J.: Ann. Immunol. Hong. 18, 99 (1977)
87. MANDEL, I.D., ERIV, A., KUTSCHER, A., DENNING, C., THOMPSON, R.H., KESSLER, W., ZEGARELLI, E.: Calcium and phosphorus levels in submaxillary saliva.  
Clin. Pediat. 8, 161 (1964)
88. MANDEL, I.D., THOMPSON, R.H., WOTMAN, S., TAUBMAN, M., KUTSCHER, A.H., ZEGARELLI, E.V., DENNING, C.R., BOTWICK, J.T., FAHN, B.S.: Parotid saliva in cystic fibrosis, II electrolytes and protein-bound carbohydrates.  
Amer. J. Dis. Child. 110, 646 (1965)
89. MANDEL, I.D., KUTSCHER, A.H., DENNING, C.R., THOMPSON, R.H., Jr., ZEGARELLI, E.V.: Salivary sutdies in cystic fibrosis.  
Am. J. Dis. Child, 113, 431 (1967)

90. MANDEL, I.D., KATZ, R., ZENGO, A., KUTSCHER, A.H., GREENBERG, R.A., KATY, S., SCHARF, R., PINTOFF, A.: The effect of pharmacologic agents on salivary secretion and composition in man. I. Pilocarpine, atropine and anticholinesterase.  
J. Viral Ther. 4, 192 (1968)
91. MANDEL, I.D., KATZ, R.: The effect of pharmacologic agents on salivary secretion and composition. II. Isoproterenol and  $\beta$ -adrenergic blockers.  
J. Viral Ther. 4, 260 (1968)
92. MANDEL, I.D., KHURANA, H.S.: The relation of human salivary  $\gamma$  A globulin and albumin to flow rate.  
Arch. oral Biol. 14, 1433 (1969)
93. MANDEL, I.D., KATZ, R.L.: Effect of pilocarpine and beta-adrenergic blocking agent on human saliva.  
Pharm. Therap. Derm. 1, 71 (1971)
94. MANDEL, I.D.: In: Orban's Periodontics (Hrsg. Grant, D., Stern, J., Everett, F.. C.V. Mosby, St. Louis, 1972)
95. MANDEL, I.D., BAURMASH, H.: Biochemical profile in salivary gland disease.  
J. Dent. Res., Program and Abstracts Nr. 672 (1973)
96. MANDEL, I.D., Nonimmunologic aspects of caries resistance.  
J. Dent. Res. 55, 22 (1976)
97. MANDEL, I.D., BAURMASH, H.: Sialochemistry in Sjögren's syndrome.  
Oral Surg. 41, 182 (1976)
98. MANDEL, I.D.: Sialochemistry in diseases and clinical situations affecting. Salivary glands 1980, in press I. Congreso Internacional de Biología Oral. Facultad de Odontología U.N.A.M., Queretaro, Mexico
99. MANDEL, I.D., BAURSMASH, H.: Sialochemistry in chronic recurrent parotitis. In preparation.
100. MANGOS, J.A.: Microperfusion study of the sweat gland abnormality in cystic fibrosis, Texas Rep.  
Biol. Med. 31, 651 (1973)
101. MARDER, M.Z., ABELSON, D.C., MANDEL, I.D.: Salivary alterations in diabetes mellitus.  
J. Periodont. 46, 567 (1975)
102. MASON, D.K., CHISOLM, D.M.: Salivary glands in health and disease. W.B. Saunders, Philadelphia, 1975, Part III
103. MASSON, P.L., HEREMANS, J.F., DIVE, C.: An iron-binding protein common to many external secretions.  
Clin. Chim. Acta 14, 735 (1966)

104. v. MAYERSBACH, H.: Die Leitstruktur des Organismus.  
In: Biologische Rhythmen. Einflüsse auf individuelle Aktionen und Reaktionen.  
Editio Cantor Aulendorf, 1979
105. McGOVERN, J.P., SMOLENSKY, M.H., REINBERG, A.: Chronobiology in allergy and immunology.  
Charles C. Thomas, 1977
106. McMURRAY, D.N.: Am. J. Clin. Nutr. 30, 12 (1977)
107. MENZEL, W.: Menschliche Tag-Nacht-Rhythmik und Schichtarbeit. Schwabe: Basel-Stuttgart, 1962
108. MESTECKY, J.: Introduction to the structural and cellular aspects of the secretory IgA system.  
J. Dent. Res. Special Tissue C. 55, (1976)
109. MORRISON, M., ALLEN, P.Z., BRIGHT, J., JAYASINGE, W.: Lactoperoxidase: V. Identification and isolation of lactoperoxidase from salivary gland.  
Arch. Biochem. Biophys. 111, 126 (1965)
110. MÜLLER, M.: Zahn-, Mund- u. Kieferheilkunde 1976
111. MÜNDEL, M.: Die Biochemie der menschlichen Speicheldrüsensekrete.  
Arch. Oto.-Rhino-Laryng. 213, 209 (1976)
112. MYGIND, N., THOMSEN, J.: Diurnal variation of nasal protein concentration.  
Acta Otolaryngol. 82, 219 (1976)
113. NAYAR, J.K., SAUERMAN, D.M.Jr.; Circadian rhythms in florida mosquitoes. In: Chronobiology (Hrsg. L.E. Sheving, F. Halberg, J.E. Pauly) p. 607-611.  
Thieme Verlag Stuttgart 1974
114. NIEDERMEIER, W., DREIZEN, S., STONE, R.E., SPIES, T.D.: Sodium and potassium concentrations in the saliva of normotensive and hypertensive subjects.  
Oral Surg. 9, 426 (1956)
115. OON, C.H., GOODWIN, P.G., KIND, P.R.N., SEAH, P.P., FRY, L.: Salivary IgA in patients with psoriasis and dermatitis herpetiformis.  
Acta Dermatovener. (Stockholm) 53, 340 (1973)
116. ORDENSTEIN, L.: Über den Parotisspeichel des Menschen.  
Beitr. z. Anat. u. Physiol. 2, 103 (1860)
117. ØRSTAVIK, D., KRAUS, F.W., HENSHAW, I.C.: In vitro attachment of streptococci to the tooth surface.  
Infect. Immun. 9, 794 (1974)

118. PETERSEN, O.H.: Electrolyte transports involved in the formation of saliva. In: Oral Physiology (Ed. N. Emmelin, Y. Zotterman), p. 21. Pergamon Press, 1971
119. PORTILLA, J.R., NIOMINEN, S.: Hourly variations of saliva IgA in healthy subjects: A preliminary report. Abstract Nr. 379, IADR Abstracts 1979
120. PROESCHER, H.J.: Immunglobuline und Elektrolyte im Parotisspeichel von Sialadenose-Patienten. HNO (Berl.) 23, 68 (1975)
121. RAUSCH, S.: Diseases of the salivary glands. In: Oral Pathology (Hrsg. Gorlin, R.) Vol. 2. C.V. Mosby, St. Louis, 1974
122. REIMANN, H.A.: Clinical importance of biorhythms longer than the circadian. In: Chronobiology (Hrsg. L.E. Sheving, F. Halberg, J.E. Pauly), p. 304-305. Thieme Verlag, Stuttgart 1974
123. REINBERG, A., SCHULLER, E., DELASNERIE, N., CLENCH, W., HELARY, M.: Rhythms circadiens et circannuels des lymphocytes, proteines totales, immunoglobulines A, G et M. La Nouvelle Presse medicale. 3 decembre 6, Nr. 41 (1977)
124. REINBERG, A.: Clinical chronopharmacology an experimental basis for chronotherapy. In: Biologische Rhythmen. Einflüsse auf individuelle Aktionen und Reaktionen. Editio Cantor Aulendorf, 1979
125. REITER, B., ORAM, J.D.: Bacterial inhibitors in milk and other biological fluids. Nature (London) 216, 328 (1967)
126. ROITT, I.: Essential immunology. Blackwell Scientific Publ., London 1977
127. ROOK, A., WILKINSON, D.S., EBLING, F.J.G.: Textbook of Dermatology II. Blackwell Scientific Publ., London, 1979
128. SACHS, L.: Angewandte Statistik. Springer: Berlin-Heidelberg-New York, 1974
129. SACHSENMEIER, W.: Mitose-Zyklen. In: Biologische Rhythmen. Einflüsse auf individuelle Aktionen und Reaktionen. Editio Cantor Aulendorf, 1979

130. SAHA, K.: Int. J. Lepr. 45, 3 (1977)
131. SALISBURY, F.B., DENNEY, A.: Noncorrelation of leaf movements and photoperiodic clocks in xanthium strumarium. In: Chronobiology (Hrsg. L.E. Sheving, F. Halberg, J.E. Pauly). p. 679-686, Thieme, Stuttgart 1974
132. SELROOS, O., KLOCKARS, M.: Serum Lysozyme in sarcoidosis. Scand. J. Resp. Dis. 58, 110 (1977)
133. SHANNON, I.L., SUDDICK, R.P., DOWD, F.J.Jr.: Salivary composition and secretion. Karger: Basel-München 1974
134. SHANNON, I.L., STARCKE, E.N., WESCOTT, W.B.: Effect of radiotherapy in whole saliva flow. J.Dent. Res. 56, 693 (1977)
135. SHEVING, L.E., HALBERG, F., PAULY, J.E.: Chronobiology. Thieme, Stuttgart 1974
136. SHILLITOE, J., LEHNER, T.: Immungolbulins and complement in crevicular fluid, serum and saliva in man. Arch. Oral Biol. 17, 241 (1972)
137. SICHER, H., HASKAR, R.S.: Orbanis Oral Histology and Embryology 7th edit. p. 269-297. C.V. Mosby, St. Louis, 1972
138. SLOWEY, R.R., EIDELMAN, S., KLEBANOFF, S.J.: Anti-bacterial activity of the purified peroxidase from human parotid saliva. J. Bacteriol. 96, 575 (1968)
139. SOTHERN, R.B.: Chronobiologic acial section on 8876 oral temperatures collected during 4 1/2 years by presumably healthy man. In: Chronobiology (Hrsg. L.E. Sheving, F. Halberg, J.E. Pauly), p. 245-248, Thieme, Stuttgart 1974
140. SCHAEFER, M.E., RHODES, M., PRINCE, S., MICHALEK, S.M., MCGHEE, J.R.: A plastic intraoral device for the collection of human parotid saliva. J. Dent. Res. 56, Nr. 7 (1977)
141. SCHELL, H., ROSENBERGERM H., HORNSTEIN, O.P., WAWRA, E.: Autoradiographic in citro studie on diurnal variation in human epidermal cell proliferation. Arch. Derm. Res. 257, 265 (1977)
142. SCHELL, H.: Biorhythmik und Epidermisproliferation. Grosse Scripta. Grosse Verlag Berlin, 1978

143. SCHELL, H.: HORNSTEIN, O.P., SCHWARZ, W.: Human epidermal cell proliferation with regard to circadian variation of plasma cortisol. *Dermatologica* 161, 12-21 (1980)
144. SCHEYING, L.E., KANABROCKT, E.L., HALBERG, F., PAULY, J.E.: Circadian variations in total and electrophoretically fractionated serum protein of presumably healthy man. In: *Chronobiology in Allergy and Immunology*, (Hrsg. J.P. McGovern, M.H. Smolensky, Reinberg, A.), Charles C. Thomas, 1977
145. SCHÜLE, H.: Zur Theorie der Speichelsekretion. *Dtsch. zahnärztl. Z.* 16, 181 (1961)
146. STEPHEN, K.W., ROBERTSON, J.W.K., HÄRDEN, R., CHRISHOLM, G.: Concentration of iodide, pertechnetate, thiocyanate and bromide in saliva from parotid, submandibular and minor saliva glands in man. *J. Lab. Clin. Med.* 81, 219 (1973)
147. STRUGHOLD, H.: Cycloecology in space on the moon and beyond. In: *Chronobiology* (Hrsg. L.E. Sheving, F. Halberg, J.E. Pauly). p. 417-423. Thieme, Stuttgart, 1974
148. TABAK, L., MANDEL, I.D., HERRERA, M., BAURMASH, H.: Changes in lactoferrin and other proteins in a case of chronic recurrent parotitis. *J. Oral Path.* 7, 91 (1978)
149. TABAK, L., MANDEL, I.D., KARLIN, D., BAURSMASH, H.: Alterations lactoferrin on salivary gland disease. *J. Dent. Res.* 57, 43 (1978)
150. TAVADIA, H.B., FLEMING, K.A., HUME, P., SIMPSON, H.W.: Circadian variations in the quantity and quality of lymphocyte traffic in human peripheral venous blood. In: *Chronobiology in Allergy and Immunology* (Hrsg. J.P. McGovern, Smolensky, M.H.). Charles, C. Thomas, 1977
151. THOMSON, J.A., McCROSSAN, J., MASON, D.K.: Salivary gland enlargement in acromegaly. *Clin. Endocrinology* 3, 1 (1974)
152. TOMASI, T.B., GREY, H.M.: Structure and function of immunoglobulin A. *Prog. Allergy* 16, 81 (1972)
153. TOURVIELLE, D.R., ADLER, R.H., BIENENSTOCK, J., TOMASI, T.B.: The human secretory immunoglobulin system: Immunohistological localization of gamma A secretory piece and lactoferrin in normal tissues. *J. Exp. Med.* 129, 411 (1969)

154. TOVLOVKIAN, R.J.: Salivary gland diseases in infancy and childhood, in diseases of the salivary glands.  
Hrsg. Rankow. R.M. and Polayes, I.M., W.B. Saunders, Philadelphia, Chapter 2, 1976
155. WEINBERG, E.D.: Iron and susceptibility to infectious diseases.  
Science 184, 952 (1974)
156. WEINBERGER, A., SPERLING, O., DeVRIES, A.: Calcium and phosphate in saliva of patients with primary hyperparathyroidism.  
Clin. Chimica Acta 50, 5 (1974)
157. WEISMAN, U.N., BOAT, T.F., DISANT'AGNESE, P.A.: Flow rates and electrolytes in minor salivary gland saliva in normal subjects and patients with Cystic Fibrosis.  
Lancet 2, 510 (1972)
158. WINER, J.A.: Loss of teeth with antiepileptic drug therapy.  
Arch. Gen. Psychiatry 16, 239 (1967)
159. WOTMAN, S., MANDEL, I.D., THOMPSON, R.H., Jr., LARAGH, J.H.: Salivary electrolytes, urea nitrogen, uric acid and salt taste thresholds in hypertension.  
J. Oral Therapeut. Pharmacol. 3, 239 (1967)

### Danksagung

Herrn Prof.Dr. O.P. Hornstein danke ich für die spontane und herzliche Einladung zum wissenschaftlichen Mitarbeiten und den optimalen Bedingungen, unter denen ich an der Dermatologischen Universitäts-Klinik Erlangen arbeiten durfte.

Auch Herrn Prof.Dr. H. Schell und Dr. rer.nat. W. Schwarz danke ich für die fachliche Unterstützung und die regen Diskussionen, die die vorliegende Arbeit sehr positiv beeinflussten.

Dank gebührt auch Herrn A. Schönberger für seine Beratung in statistischen Fragen. Frau I. Kelle habe ich für das Abfassen des Manuskriptes herzlich zu danken.

Ich danke auch ganz besonders Herrn M. Steinhäuser und Frau G. Tilsner, ohne deren redaktionelle Mithilfe diese Studie nicht zustande gekommen wäre.

Bei allen Kolleginnen und Kollegen der Dermatologischen Universitäts-Klinik Erlangen darf ich mich für die freundliche Aufnahme und stete Hilfsbereitschaft recht herzlich bedanken.



## Lebenslauf

Am 2. Juni 1953 wurde ich, Luis Felipe del Castillo Carrillo als drittes Kind des Ingenieurs Felipe del Castillo Montufar und seiner Ehefrau Luz Carillo de del Castillo in Mixquiahuala, Hidalgo, Mexico, geboren.

Von 1960 - 1968 besuchte ich die Schule "Instituto Simon Bolivar". Von 1969 - 1972 das Escuela National Preparatoria Nr. 6 "Antonio Caso", in dem ich mein Abitur mit Erfolg absolvierte.

Nach Vollendung der Schulzeit studierte ich von 1973 - 1977 an der Odontologischen Fakultät der National-Universität von Mexico, wo ich meine Ausbildung als "Cirujano Dentista" abschloß.

Danach erfolgte eine Spezialausbildung in dem Fach "Parodontologie" von 1977 - 1979.

Seit März 1977 übe ich meinen Beruf als Spezialarzt für Parodontologie an der Odontologischen Fakultät der Nationalen Universität, Mexico, aus.

Auf Grund einer Einladung von Herrn Prof. Hornstein (Dermatologische Univ.-Klinik Erlangen) erhielt ich ein Forschungsstipendium von o.g. Universität und bin seit Mai 1979 in der Dermatologischen Univ.-Klinik Erlangen tätig.





